



HAL
open science

Les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire

Gwendoline Kimpe

► **To cite this version:**

Gwendoline Kimpe. Les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. hal-04042754

HAL Id: hal-04042754

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042754>

Submitted on 23 Mar 2023

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**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>

ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année 2022

N° 12458C

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 24 Juin 2022

par

Gwendoline KIMPE
Née le 26 Septembre 1996 à Amilly (45)

**LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN MÉDECINE
BUCCO-DENTAIRE**

Composition du jury :

Présidente :

Pr Catherine BISSON

Membre :

Dr Alexandre BAUDET

Directeurs de thèse :

Dr Kazutoyo YASUKAWA

Dr Claire EGLOFF-JURAS

ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année 2022

N° 12458C

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 24 Juin 2022

par

Gwendoline KIMPE
Née le 26 Septembre 1996 à Amilly (45)

**LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN MÉDECINE
BUCCO-DENTAIRE**

Composition du jury :

Présidente :

Pr Catherine BISSON

Membre :

Dr Alexandre BAUDET

Directeurs de thèse :

Dr Kazutoyo YASUKAWA

Dr Claire EGLOFF-JURAS

« Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Docteur Kazutoyo YASUKAWA

Vice-Doyens : Dr Charliène KICHENBRAND – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Marin VINCENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr ARTIS

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme JAGER Stéphanie	Maître de conférences *
	M. PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	M. HAINOT Raphaël	Assistant
	Mme HILT Léa	Assistante
	Mme HOMBOURGER Morgane	Assistante
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M. VANDE VANNET Bart	Professeur des universités *
	Mme TRAN Mai-Linh	Assistante
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme CLÉMENT Céline	Maître de conférences *
	M. BAUDET Alexandre	Maître de conférences associé*
	Mme CAIONE Mariette	Assistante
	M. VEYNACHTER Thomas	Assistant *
Département parodontologie Sous-section 57-01	Mme BISSON Catherine	Professeur des universités *
	M. JOSEPH David	Maître de conférences *
	Mme BERBE Ludivine	Assistante
	Mme VITALI Marine	Assistante
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme GUILLET-THIBAUT Julie	Maître de conférences *
	M. BRAVETTI Pierre	Maître de conférences
	Mme KICHENBRAND Charliène	Maître de conférences *
	Mme PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M. CLERC Sébastien	Enseignant univ. – praticien attaché*
	Mme DE VERBIZIER Charlotte	Assistante
	Mme PEREIRA Laure	Assistante
Département biologie orale Sous-section 57-01	Mme EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
	M. MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
	M. LOISON-ROBERT Ludwig	Maître de conférences *
	M. YASUKAWA Kazutoyo	Maître de conférences *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M. MORTIER Éric	Professeur des universités *
	M. ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M. AMORY Christophe	Maître de conférences
	M. BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M. VINCENT Marin	Maître de conférences*
	M. GIESS Renaud	Enseignant univ. – praticien attaché*
	Mme DAVRIL Jeanne	Assistante *
	M. GRABER Clément	Assistant
Département prothèses Sous-section 58-01	M. DE MARCH Pascal	Maître de conférences
	Mme CORNE Pascale	Maître de conférences *
	M. SCHOUVER Jacques	Maître de conférences
	Mme VAILLANT Anne-Sophie	Maître de conférences *
	M. HIRTZ Pierre	Enseignant universitaire
	Mme GERBER Caroline	Assistante *
	Mme MOUGEL Armande	Assistante
	Mme PRINTZ Elodie	Assistante
	M. SYDA Paul-Marie	Assistant
	Mme WILK Sabine	Assistante
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme STRAZIELLE Catherine	Professeur des universités *
	Mme MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
	M. SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences
	Mme JANTZEN-OSSOLA Caroline	Assistante associée

Souligné : responsable de département * temps plein

Mis à jour le 1^{er} mars 2022

À notre présidente de thèse,

Madame le Professeur Catherine BISSON,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I

Habilitée à diriger des recherches

Professeur des université – praticien hospitalier

Responsable du département de parodontologie

Vous nous faites l'honneur et le plaisir de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect.

Nous vous remercions pour vos qualités pédagogiques et humaines, que nous avons pu apprécier
durant toutes nos années d'études.

À notre Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris DESCARTES mention sciences de la vie et de la santé

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Maître de conférences-praticien hospitalier

Doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Vous avez chaleureusement accepté de diriger cette thèse.

Nous vous en remercions infiniment.

Nous vous remercions également pour votre si grande disponibilité et votre gentillesse.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre gratitude la plus sincère pour le temps que vous nous avez consacré lors de la réalisation de ce travail.

À notre Directrice de thèse,

Madame le Docteur Claire EGLOFF-JURAS,

Docteur en chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en médecine bucco-dentaire

Ancienne interne en médecine bucco-dentaire

Maître de conférences-praticien hospitalier

Responsable du département de biologie orale

Vous nous avez fait l'honneur et le plaisir de diriger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude la plus sincère pour le temps que vous nous avez consacré lors de la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

À notre Juge,

Monsieur le Docteur Alexandre BAUDET,

Docteur en chirurgie dentaire

Maître de conférences associé des universités – praticien attaché

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi notre jury de thèse.

Merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive gratitude.

Sommaire

- 1. Introduction**
- 2. Les interactions médicamenteuses**
 - 2.1. Présentation
 - 2.2. Les différents types d'interaction médicamenteuse
 - 2.2.1. Interaction physico-chimique
 - 2.2.2. Interactions pharmacocinétiques
 - 2.2.3. Interactions pharmacodynamiques
 - 2.3. Les règles de prescription d'un médicament
 - 2.3.1. Anamnèse et questionnaire médical
 - 2.3.2. Cadre légal d'une prescription
 - 2.3.3. Règles de prescription en fonction de la classe thérapeutique
- 3. Revue de la littérature sur les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire**
 - 3.1. Matériel et méthode
 - 3.1.1. Choix des bases de données
 - 3.1.2. Choix des mots-clés
 - 3.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion
 - 3.2. Résultats et discussion sur les différentes interactions médicamenteuses en fonction de la classe thérapeutique des médicaments
 - 3.2.1. Interactions médicamenteuses et antibiotiques
 - 3.2.2. Interactions médicamenteuses et antalgiques
 - 3.2.3. Interactions médicamenteuses et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
 - 3.2.4. Interactions médicamenteuses et antifongiques
 - 3.2.5. Interactions médicamenteuses et glucocorticoïdes
 - 3.2.6. Interactions médicamenteuses et antiviraux
 - 3.2.7. Autres interactions médicamenteuses
 - 3.2.8. Discussion, mesures préventives et conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses
- 4. Synthèse des résultats sous forme de tableaux récapitulatifs**
 - 4.1. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les antibiotiques
 - 4.1.1. Amoxicilline / amoxicilline + acide clavulanique
 - 4.1.2. Clindamycine
 - 4.1.3. Clarithromycine, spiramycine, azithromycine

- 4.1.4. Métronidazole
- 4.1.5. Doxycycline
- 4.2. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les antalgiques
 - 4.2.1. Paracétamol
 - 4.2.2. Codéine et tramadol
- 4.3. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les AINS
- 4.4. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les antifongiques
 - 4.4.1. Miconazole
 - 4.4.2. Fluconazole
 - 4.4.3. Itraconazole
- 4.5. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les glucocorticoïdes
- 5. Conclusion**
- 6. Bibliographie**

Liste numérotée des figures

Figure 1 : Représentation du principe ADME (source : Daoudi, 2018).....	18
Figure 2 : Proportions relatives des médicaments utilisés en cliniques et métabolisés par chacune des iso enzymes du cytochromes P450 (source : Ahmane A et al., 2014)	23
Figure 3 : Représentation graphique d'un antagonisme compétitif (A) et non compétitif (B) (source : Hocine et Amel, 2014)	27
Figure 4 : Exemple de dentifrices sans menthol (d'après : google.fr).....	77

Liste numérotée des tableaux

Tableau 1 : Quelques substrats, inducteurs et inhibiteurs de la Glycoprotéine P (source : Ahmane A et al., 2014).....	20
Tableau 2 : Exemples d'interactions cliniquement significatives attribuées par le passé au déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques (source : Ahmane A et al., 2014)	21
Tableau 3 : Iso-enzymes du cytochrome P450 les plus incriminés dans le métabolisme des médicaments, quelques substrats, inhibiteurs et inducteurs (source : Ahmane A et al., 2014)	24
Tableau 4 : Exemples d'interactions pharmacodynamiques (source : Hocine et Amel, 2014)	28
Tableau 5 : Tableau d'administration des antibiotiques préconisés chez l'adulte (source : Afssaps, 2011).....	33
Tableau 6 : Posologies des antalgiques de palier I et II prescrits en odontologie chez l'adulte (d'après : vidal.fr, 2021).....	34
Tableau 7 : Spécialités Paracétamol / Codéine et Tramadol / Paracétamol disponible en France chez l'adulte (d'après : Sarzacq, 2016).....	34
Tableau 8 : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant une indication en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016).....	36
Tableau 9 : Principaux anti-inflammatoires stéroïdiens ayant une indication en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016).....	37
Tableau 10 : Traitement : vue d'ensemble (source : Schiefersteiner et al., 2019).....	38
Tableau 11 : Principaux antifongiques prescrits en odontologie (d'après : vidal.fr, 2021)	39
Tableau 12 : Principaux noms commerciaux des antibiotiques ayant une indication en odontologie (d'après : vidal.fr, 2021 et google.fr).....	44
Tableau 13 : Synthèse des interactions médicamenteuses de l'amoxicilline (d'après : ANSM, 2020).....	46
Tableau 14 : Synthèse des interactions médicamenteuses de la clindamycine (d'après : ANSM, 2020).....	47
Tableau 15 : Tableau abrégé des substrats de l'isoforme CYP3A4 dont la clarithromycine peut être inhibitrice (d'après : Hersh et Moore, 2008).....	49
Tableau 16 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec la clarithromycine, l'azithromycine et la spiramycine (d'après ANSM, 2020).....	51
Tableau 17 : Tableau abrégé des substrats de l'isoforme CYP2C9 dont le métronidazole peut être inhibiteur (d'après : Hersh et Moore, 2008).....	53
Tableau 18 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le métronidazole (d'après : ANSM, 2020).....	53
Tableau 19 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec la doxycycline (d'après ANSM, 2020).....	54
Tableau 20 : Principaux noms commerciaux des antalgiques ayant une indication en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016 et google.fr).....	55
Tableau 21 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le paracétamol (d'après ANSM, 2020).....	56
Tableau 22 : Médicaments inhibiteurs du cytochrome CYP2D6 qui peuvent interagir avec les antalgiques opiacés (d'après : Gómez-Moreno et al., 2009).....	58
Tableau 23 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec la codéine et le tramadol (d'après : ANSM, 2020).....	59
Tableau 24 : Principaux noms commerciaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment prescrits en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016 et google.fr).....	60
Tableau 25 : Médicaments antihypertenseurs dont les effets sont réduits par les AINS (d'après Gómez-Moreno et al., 2009).....	62

Tableau 26 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment prescrits en odontologie (d'après : ANSM, 2020).....	64
Tableau 27 : Principaux noms commerciaux des antifongiques couramment prescrits en odontologie (d'après Sarzacq, 2016 et google.fr)	65
Tableau 28 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le miconazole (d'après : ANSM, 2020).....	68
Tableau 29 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le fluconazole (d'après : ANSM, 2020).....	69
Tableau 30 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec l'itraconazole (d'après : ANSM, 2020).....	69
Tableau 31 : Principaux noms commerciaux des glucocorticoïdes prescrits couramment en odontologie (d'après Vidal, 2021 et google.fr).....	70
Tableau 32 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec les glucocorticoïdes (d'après : ANSM, 2020).....	71
Tableau 33 : Principaux noms commerciaux des antiviraux prescrits en odontologie (d'après : Vidal, 2021 et google.fr).....	72
Tableau 34 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec l'amoxicilline (d'après : ANSM, 2020).....	80
Tableau 35 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la clindamycine (d'après : ANSM, 2020).....	81
Tableau 36 : Récapitulatif des principales interactions médicamenteuses avec la clarithromycine (d'après ANSM, 2020).....	82
Tableau 37 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la spiramycine (d'après ANSM, 2020).....	83
Tableau 38 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec l'azithromycine (d'après ANSM, 2020).....	84
Tableau 39 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le métronidazole (d'après ANSM, 2020).....	85
Tableau 40 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la doxycycline (d'après ANSM, 2020).....	86
Tableau 41 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le paracétamol (d'après ANSM, 2020).....	87
Tableau 42 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la codéine (d'après ANSM, 2020).....	88
Tableau 43 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le tramadol (d'après ANSM, 2020).....	89
Tableau 44 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les AINS (d'après ANSM, 2020).....	90
Tableau 45 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le miconazole (d'après ANSM, 2020).....	91
Tableau 46 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le fluconazole (d'après ANSM, 2020).....	92
Tableau 47 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec l'itraconazole (d'après ANSM, 2020).....	93
Tableau 48 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les glucocorticoïdes (d'après ANSM, 2020).....	94

1. Introduction

Environ 1% des hospitalisations sont causées par des interactions médicamenteuses. Le risque d'interactions médicamenteuses croît avec la polymédication et l'automédication des patients. Ces interactions médicamenteuses peuvent être asymptomatiques, toutefois des effets indésirables graves peuvent survenir et être associés à une hausse de la morbidité et mortalité, des hospitalisations prolongées ainsi qu'une hausse des coûts sanitaires.

C'est pourquoi, il nous a semblé utile de travailler sur le risque de survenue d'interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire car en tant que professionnel de santé, nous sommes amenés à effectuer des prescriptions médicamenteuses susceptibles d'engendrer la survenue d'interactions médicamenteuses.

Dans une première partie, nous présenterons les différentes interactions médicamenteuses ainsi que les règles de prescription en médecine bucco-dentaire. Puis, nous effectuerons une revue de la littérature qui permettra de mettre en évidence les interactions médicamenteuses possibles en fonction de la classe thérapeutique des médicaments (antalgiques, antibiotiques, anti-inflammatoires et antifongiques). Nous analyserons également les mesures préventives et conduite à tenir face à une interaction médicamenteuse.

Enfin, nous proposerons des tableaux récapitulatifs pouvant être utiles pour le praticien concernant les interactions médicamenteuses pour chaque classe thérapeutique couramment prescrite en médecine bucco-dentaire.

2. Les interactions médicamenteuses

2.1. Présentation

Une interaction médicamenteuse concerne la modification des effets thérapeutiques d'un médicament, soit par un autre médicament, soit par une autre substance (aliments, alcool, tabac...) administrée de façon concomitante (Egloff *et al.*, 2015).

Cette modification peut être recherchée pour améliorer les effets thérapeutiques.

On parle d'interactions médicamenteuses quand l'effet E1 d'un médicament M1 est modifié par l'effet E2 d'un médicament M2. Pour que cette interaction apparaisse, il faut que les médicaments M1 et M2 soient simultanément présents dans l'organisme ou que les effets de l'un d'eux persistent encore lors de l'administration du deuxième (Sarzacq, 2016).

Les chirurgiens-dentistes ont le droit de prescrire tous les médicaments nécessaires à l'art dentaire (Code de la Santé Publique, 2004). Pour les guider dans la prescription des antibiotiques, antalgiques, anti-inflammatoires des recommandations existent (Bondon-Guitton et Cousty, 2017).

Selon l'étude EMIR, une étude prospective menée en 2007 par le réseau des Centres de pharmacovigilance, on estime le nombre annuel d'hospitalisation dues à des effets indésirables à plus de 143 915 dont 30% est lié à des interactions médicamenteuses (Castot, 2008).

Les patients les plus à risque de souffrir d'interaction médicamenteuse sont les plus âgés en raison de la multimorbidité, de la poly médication et de leur fragilité (Sell et Schaefer, 2020).

De plus, le risque d'interaction médicamenteuse croit avec le nombre de médicaments prescrits (par exemple, 7% des patients qui présentent des interactions médicamenteuses ont une consommation comprise entre 6 et 10 médicaments par jour). Un nouveau médicament ajouté à une ordonnance majorerait de 12 à 18% le risque de survenue d'effets indésirables (Molimard et Perrot, 2014).

Les insuffisances d'organe en particulier rénale et hépatique représentent également un risque d'interaction médicamenteuse car les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés vont être modifiés.

Les principaux effets d'une interaction médicamenteuse sont une baisse de l'effet thérapeutique du médicament ou une hausse du risque d'apparition d'effet indésirable (Egloff *et al.*, 2015).

2.2. Les différents types d'interaction médicamenteuse

2.2.1. Interaction physico-chimique

Une interaction physico-chimique peut se produire entre différents types d'éléments :

- Médicament / médicament
- Médicament / aliment
- Médicament / dispositif médical

Les interactions physiques conduisent à une modification visible alors qu'une interaction chimique n'entraînera pas de modification visible.

Les interactions physiques peuvent avoir pour conséquence la formation d'un précipité, l'apparition d'une coalescence, une coloration ou d'un dégagement gazeux. Ces différentes réactions proviennent d'un changement de solubilité ou d'une réaction acide-base. Une réaction acide-base correspond à la précipitation d'un acide ou d'une base d'un sel résultant d'un changement de pH. La solubilité est dépendante de plusieurs paramètres tel que le pH, la concentration et la température. Ces paramètres peuvent être altérés par l'ajout d'une autre substance chimique. Un dégagement gazeux provient d'une réaction chimique entre un médicament contenant un groupe carbonyle avec un médicament contenant un acide libérant du CO₂.

Les interactions chimiques peuvent correspondre à des réactions d'oxydo-réduction, de changement de pH, de photoréaction ou bien d'hydrolyse. Ce type d'interaction peut engendrer la destruction d'un produit par inactivation de son principe actif ou la formation d'un composé toxique. Le changement de pH d'une solution peut intervenir lorsqu'on ajoute une substance à caractère acide ou basique entraînant la dégradation

du produit. Les réactions d'oxydo-réductions entraînent des échanges d'électrons entre deux molécules et cela a pour conséquence une modification de la charge et aboutit à un changement des propriétés physico-chimiques. (Ex : l'adrénaline est sensible à l'oxydation).

L'hydrolyse correspond à une attaque des liaisons chimiques fragiles par l'eau pouvant engendrer une décomposition ou une inactivation du produit.

De nombreux facteurs peuvent influencer ces interactions physico-chimiques comme :

- La concentration ;
- Le temps de contact ;
- Le pH ;
- Le véhicule ;
- La présence de co-solvant ;
- La présence d'anions et / ou cations.

Toutes ces interactions physico-chimiques ont pour résultat une inactivation du principe actif ayant réagi, voire la formation de dérivés plus ou moins toxiques. La principale conséquence est une diminution de l'efficacité du traitement par une baisse de la quantité de principe actif disponible (Chaabna M *et al.*, 2014).

2.2.2. Interactions pharmacocinétiques

Les interactions de type pharmacocinétique se définissent par la modification du devenir d'un médicament dans l'organisme par un médicament associé.

Elles se traduisent par une hausse ou une baisse des concentrations plasmatiques du médicament. Concernant leurs mécanismes, les interactions pharmacocinétiques mettent en jeu principalement les enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament, les transporteurs qui déterminent le passage transcellulaires du principe actif et les récepteurs nucléaires qui contrôlent l'expression des enzymes et des transporteurs (Levêque *et al.*, 2010).

Le devenir d'un médicament dans l'organisme suit quatre phases :

- L'absorption : elle correspond à l'entrée du médicament dans l'organisme (compétition pour un transporteur).

- La distribution : l'endroit où le médicament se dirige dans l'organisme (compétition pour les protéines de transport).
- Le métabolisme : qui correspond à la façon dont l'organisme transforme chimiquement le médicament (induction/ inhibition enzymatique notamment les isoenzymes de la superfamille du cytochrome P450 ou CYP).
- L'élimination : la manière dont l'organisme élimine le médicament (compétition pour le système d'élimination).

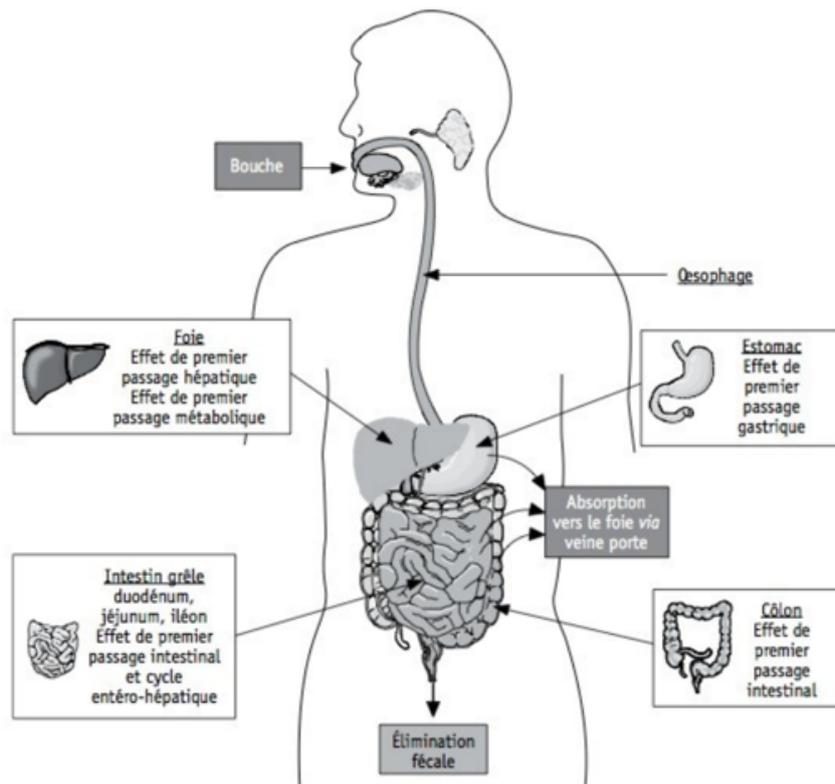


Figure 1 : Représentation du principe ADME (source : Daoudi, 2018)

L'intestin grêle (lors de l'absorption, du métabolisme et de la sécrétion), le foie (métabolisme et excrétion biliaire) et les reins (métabolisme, excrétion) sont les principaux organes impliqués en pharmaceutiques.

- **Interactions médicamenteuses en phase d'absorption**

Elles vont modifier la biodisponibilité d'un médicament soit par l'action d'un autre médicament ou par une modification mutuelle. Le plus souvent, il s'agit d'une baisse de la biodisponibilité.

Plusieurs causes sont incriminées dans les interactions en phase d'absorption notamment :

- Une incompatibilité chimique ;
- Une modification de pH (essentiellement gastrique) ;
- Un changement dans la motilité du tube digestif ;
- Une modification du mécanisme de transport.

Lorsque la structure chimique d'une substance active est modifiée par une autre ou un excipient présent dans la composition de sa forme galénique on parle d'incompatibilité chimique. Les antiacides et les pansements gastriques contenant du calcium (pour faire baisser l'acidité gastrique) sont les principaux médicaments responsables de ce genre d'interaction.

Quand la biodisponibilité d'une molécule est pH dépendante, la modification de celui-ci est une source d'interactions médicamenteuses. Chaque médicament capable de changer le pH (principalement gastrique) comme les antiacides et les pansements gastriques est susceptible de modifier la biodisponibilité du premier. Par exemple, les patients traités par lévothyroxine et qui prennent de façon concomitante un traitement à base d'oméprazole ou bien des antiacides calciques voit la concentration de lévothyroxine diminuée.

Le taux d'absorption des médicaments est conditionné par la vitesse du transit digestif. Un changement du temps de vidange gastrique peut entraîner une hausse ou une baisse de l'absorption par voie orale en fonction du lieu de résorption de la molécule avec potentiellement un retard dans l'obtention de l'effet.

Certains médicaments ont une absorption dépendante de transporteurs situés sur des cellules épithéliales de l'intestin grêle comme la Glycoprotéine P ou P-gp. Elle est en

charge du transport membranaire de beaucoup de médicaments. Tout médicament ayant un transport dépendant de la Glycoprotéine P sont dits des substrats de la P-gp. Les médicaments qui interagissent avec son fonctionnement sont des inducteurs ou des inhibiteurs. La prise concomitante de substrat avec un inducteur ou inhibiteur augmente ou diminue l'absorption de celui-ci.

Substrats de la P-gp	
Classe pharmaco thérapeutique	Substance
Opioides	Lopéramide, morphine
Antihypertenseurs	Aliskirene, carvedilol
Anticoagulants	Dabigatran
Glycosides cardiotoniques	Digitoxine
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, tacrolimus,
Inhibiteurs de protéase	sirolimus
Statines	Indinavir, saquinavir
Antinéoplasiques	Atorvastatine, lovastatine, simvastatine
	Paclitaxel, anthracyclines, vincaalkaloids, etoposide, Imatinib
Inducteurs de la P-gp	
Anticonvulsivants	Carbamazépine, phénytoïne,
Antituberculeux	phénobarbital, primidone.
Antirétroviraux	Rifampicine
	Efavirenz
Inhibiteurs de la P-gp	
Antimycotiques	Itraconazole, kétoconazole
Inhibiteurs des canaux calciques	Diltiazem, felodipine, nicaldipine, verapamil
Macrolides (antibiotiques)	Erythromycin, clarithromycine
Inhibiteurs de protéase	Indinavir, nelfinavir, ritonavir,
Immunosuppresseurs	saquinavir
Antiarythmiques	Ciclosporine
	Amiodarone, quinidinen, propafenone

Tableau 1 : Quelques substrats, inducteurs et inhibiteurs de la Glycoprotéine P (source : Ahmane A *et al.*, 2014)

- **Interactions médicamenteuses en phase de distribution**

Après résorption, les médicaments vont se retrouver dans la circulation sanguine et vont pouvoir être distribués aux tissus et organes. Une grande majorité des médicaments vont ainsi se liées aux protéines plasmatiques du sang notamment l'albumine. Certains vont pouvoir fortement se liés (>90%) tandis que d'autres vont l'être plus faiblement (<20%). La forme possédant une activité pharmacologique sera celle qui est libre. Elle aura la capacité de diffuser dans les tissus. La fraction liée sera quant à elle inactive et constituera une réserve. Lorsqu'une molécule libre diffuse dans

un tissu et exerce son effet ou se retrouve métabolisée, une molécule liée sera libérée. C'est ainsi qu'un équilibre se crée entre la forme libre et la forme liée.

Une compétition peut s'instaurer entre deux médicaments pour un site de fixation selon la concentration et l'affinité pour celui-ci. Ainsi un médicament peut être déplacé de son site de fixation et par conséquent sa forme libre et active augmentera. Ce type d'interactions concernent les médicaments à faible volume de distribution et fortement liés. Il faut noter que ce type d'interaction est surestimé. Bon nombre de médicaments peuvent être déplacés mais les effets vont être compensés au niveau de l'organisme avec une redistribution et élimination qui vont intervenir rapidement.

Médicament en question	Médicament déplaçant	Autres mécanismes décrits
Warfarine	Phénylbutazone Clofibrate	Inhibition du métabolisme [5, 19] Pharmacodynamique [5],
	Sulfaméthoxazole Sulfinpyrazone	inhibition Du métabolisme [19] Inhibition du métabolisme [5, 19]
Tolbutamide	Sulfonamide Phénylbutazone Salicylate	Inhibition du métabolisme [5, 19] Inhibition du métabolisme [5, 19]
	Sulphaphénazole Dicoumarol	Inhibition du métabolisme [5, 20] Inhibition du métabolisme [5]
Méthotrexate	Salicylates	Pharmacodynamique [5]
Phénytoïne	Valproate	Prolongement de la demi-vie [5] Prolongement de la demi-vie [5]
		Inhibition de l'excrétion rénale [5, 21]
		Inhibition du métabolisme [5]

Tableau 2 : Exemples d'interactions cliniquement significatives attribuées par le passé au déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques (source : Ahmane A *et al.*, 2014)

- **Interactions médicamenteuses en phase de métabolisation**

De grands nombres de médicaments vont être métabolisés. Cette métabolisation a deux buts :

- Diminuer la liposolubilité du médicament ;
- Faciliter son élimination rénale.

Plusieurs parties de l'organisme sont impliqués dans la métabolisation : les reins, les intestins, la peau ou le compartiment plasmatique. La majorité est toutefois assurée par les systèmes enzymatiques microsomaux des hépatocytes.

Deux grands types de réactions servent au métabolisme des médicaments :

- Les réactions de phase I : comprenant l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse. Le médicament initial est transformé en substance plus polaire.
- Les réactions de phase II : il s'agit d'une conjugaison d'un médicament à d'autres substances afin d'obtenir des molécules inactives.

Le système enzymatique des cytochromes P450 réalise une grande majorité des réactions d'oxydation de phase I. Il représente une grande famille avec plusieurs isoformes dont une trentaine est identifiée au niveau du foie chez l'homme.

Les plus importantes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont :

- CYP1A2
- CYP2C9
- CYP2C19
- CYP2D6
- CYP2E1
- CYP3A4

50% des médicaments sont métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6.

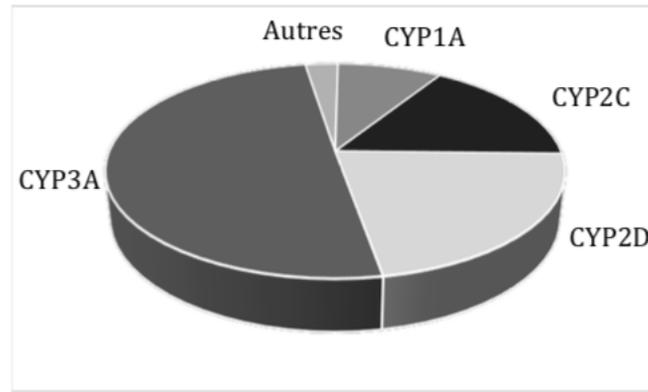


Figure 2 : Proportions relatives des médicaments utilisés en cliniques et métabolisés par chacune des iso-enzymes du cytochromes P450 (source : Ahmane A *et al.*, 2014)

Ces interactions médicamenteuses au cours de la phase de la métabolisation sont la conséquence de trois mécanismes :

- Une induction enzymatique
- Une inhibition enzymatique
- Des interférences avec les systèmes de transport trans-cellulaire des médicaments ou avec les récepteurs nucléaires qui contrôlent l'expression des transporteurs et des enzymes.

L'inhibition enzymatique entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques par un médicament dit inhibiteur. Le risque est alors d'observer une accumulation du médicament dont le métabolisme est inhibé. L'inhibition est un phénomène qui se produit de manière rapide (1 à 2 jours).

L'induction enzymatique engendre une diminution des concentrations plasmatiques par un médicament inducteur ayant pour conséquence une diminution de l'efficacité du médicament touché. Il s'agit d'un phénomène progressif qui peut prendre 7 à 10 jours pour se réaliser.

L'inhibition ne se produit que lorsque deux médicaments sont pris de façon concomitante alors qu'une induction peut être observée quand la prise de l'inducteur est éloignée de plusieurs jours de celles des médicaments sensibles à l'induction.

Il est à noter que quelques médicaments peuvent être à la fois inducteurs et inhibiteurs enzymatiques comme la rifampicine.

Iso-enzyme du cytochrome P450	Substrat	Inhibiteur	Inducteur
CYP1A2	Théophylline Ropinirol Duloxétine Rasagiline Flecainide Tacrine Olanzapine Clozapine	Ciprofloxacine Refecoxib Enoxacine Ticlopidine Grepafloxacine Fluvoxamine	Barbituriques Phénytoïne
CYP2C9	Irbisartan Phénytoïne Losartan Celecoxib Nateglinide Statines* Diclofénac Warfarine Sulfonyl-urées*	Amiodarone Fluoxétine Fluconazole Ticlopidine Miconazole Zafirlukast Voriconazole Fluvastatine Sulfinpyrazone	Rifampicine
CYP2C19	Diazépam Moclobemide Omeprazole Phénytoïne Proguanil	Isoniazide Omeprazole Esomeprazole Ticlopidine Valdecoxib	Rifampicine
CYP2D6	Donepezil Tamoxifen Clozapine Despiramine Rispéridone Imipramine Carvedilol Nortriptyline Metoprolol Propranolol Flecainide Codeïne Dextrométhorphan Prpafénone	Amiodarone Dextropropoxyphène Duloxétine Propafénone Quinidine Ritonavir Fluoxétine Paroxétine Sertaline Terbinafine Valdecoxib	
CYP2E1	Paracétamol	Disulfiram	Isoniazide
CYP3A4	Amiodarone Anticholinestésiques* Antihistaminiques* Antinéoplasiques* Dérivés azolés* Benzodiazépines* Bromocriptine Buspirone Cabergoline Anticalciques* Carbamazépine Ciclosporine Corticostéroïdes* Delaviridine Disopyramide Eletriptan Epelrenone Dérivés ergotés	Dérivés azolés Delaviridine Diltiazem Macrolides Nicardipine Antiprotéases Fluoxétines Verapamil	Carbamazépine Dexaméthazone Efavirenz Nevirapine Phénobarbital Phénytoïne Rifabutine rifampicine

Tableau 3 : Iso-enzymes du cytochrome P450 les plus incriminés dans le métabolisme des médicaments, quelques substrats, inhibiteurs et inducteurs (source : Ahmane A *et al.*, 2014)

- **Interactions médicamenteuses en phase d'élimination**

Elles vont pouvoir être observées le plus souvent au niveau de la voie rénale. L'élimination du médicament se fait soit sous une forme inchangée soit sous une forme métabolisée.

Trois processus vont être responsable de l'élimination rénale :

- La filtration glomérulaire ;
- La réabsorption tubulaire ;
- La sécrétion tubulaire.

Il faut noter que les interactions médicamenteuses ne vont concerner que deux de ces processus : la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire.

La réabsorption tubulaire va dépendre de plusieurs paramètres :

- Du degré d'ionisation ;
- De la liposolubilité de la molécule ;
- Du pH urinaire ;
- Du débit urinaire.

L'élimination des acides faibles et des bases faibles associés à une substance peut ainsi être influencée par la modification du pH urinaire. Les acidifiants augmentent l'élimination des bases faibles. A l'inverse les alcalinisant baissent la réabsorption des acides faibles et augmentent leur élimination.

Les conséquences cliniques de l'altération de la réabsorption sont plus ou moins modérés car les métabolites concernés lors de ces interactions sont en grande partie inactifs et ne concernent pas des formes actives du médicament.

La sécrétion tubulaire fonctionne par un mécanisme de transport actif constitué de plusieurs transporteurs en fonction de la nature des médicaments.

Les transporteurs sont regroupés en cinq familles :

- OAT et OATP qui sont transporteurs d'anion organique ;
- MDR et MRP qui sont des pompes dépendantes d'ATP ;
- OCT correspondant à des transporteurs de cations organiques.

Ainsi, deux médicaments vont être en compétition pour un même transporteur comme par exemple les AINS et le méthotrexate pour le transporteur OAT2. Celui qui aura la

plus grande affinité pour le transporteur sera éliminé en premier. Cette interaction a pour conséquence d'augmenter la fraction libre et active du méthotrexate.

Pour conclure, peu importe le mécanisme mis en place toute modification de l'élimination a pour conséquence une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique des médicaments. L'effet thérapeutique des médicaments peut ainsi être altéré (Amel *et al.*, 2014).

2.2.3. Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques se manifestent par une modification de l'effet pharmacologique au niveau du site d'action. Il peut s'agir d'une synergie d'action, d'une potentialisation ou d'un antagonisme (Hocine et Amel, 2014).

Lors de cette interaction la concentration du médicament n'est pas modifiée au sein du fluide tissulaire. La conséquence de cette interaction est une addition ou une opposition des effets des médicaments (Dawoud *et al.*, 2014).

Ces modifications peuvent être : quantitatives ou qualitatives. Ce qui peut être affecté est l'intensité des effets et/ ou leur durée et/ ou leur nature.

Concernant les mécanismes des interactions pharmacodynamiques, on peut observer des interférences au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs, des systèmes de transduction du signal, des transporteurs ou des fonctions physiologiques.

- **Interactions par synergie d'action**

Elles se produisent entre deux médicaments possédant la même activité pharmacologique et agissant sur le même récepteur. Les effets communs aux différents médicaments de l'association sont concernés et la synergie d'action conduit très souvent à un effet supérieur en intensité que celui obtenu par l'utilisation de chacun des médicaments pris séparément. Selon que l'effet escompté soit supérieur, égal ou inférieur aux effets de l'un ou l'autre des médicaments administrés individuellement, la synergie d'action est dite additive, partielle ou renforçatrice.

- **Interactions par potentialisation d'effets**

Quand l'intensité de l'effet de l'un des médicaments est augmentée par un autre médicament faisant partie de l'association thérapeutiques on parle d'interaction par potentialisation d'effet. L'intensité sera supérieure à ce qu'elle aurait pu être si ce médicament était administré seul. A noter que cette interaction se produit entre deux médicaments à activités pharmacologiques différentes.

- **Interaction par antagonisme**

Elle se déroule entre deux médicaments à activités pharmacologiques identiques ou différentes et a pour conséquence une inhibition partielle ou complète de l'effet de l'un des deux médicaments. L'effet de l'association est inférieur à celui du médicament le plus actif s'il avait été utilisé seul. Il existe trois types d'antagonismes :

- L'antagonisme non compétitif : sur le même récepteur vont se fixer agoniste et antagoniste mais sur des sites différents. Cette interaction aura pour conséquence une baisse de l'efficacité et de la puissance de l'agoniste.
- L'antagonisme compétitif : sur des sites et des récepteurs identiques vont se fixer agoniste et antagoniste. Les deux médicaments vont agir en compétition et cela aura pour conséquence une annulation des effets de l'agoniste.

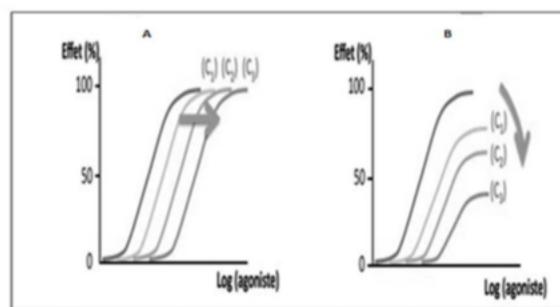


Figure 3 : Représentation graphique d'un antagonisme compétitif (A) et non compétitif (B) (source : Hocine et Amel, 2014)

- L'antagonisme fonctionnel : les médicaments interagissent sur des récepteurs distincts en utilisant des mécanismes différents qui entraînent des effets opposés.

Médicament 1	Médicament 2	Résultat de l'interaction
Augmentation des effets : synergie, sommation ou potentialisation		
Bronchodilatateur β_2 mimétiques	Médicaments hypokaliémants	Hypokaliémie
Dépresseurs du SNC Benzodiazépines Opioides centraux	Alcool ou autres dépresseurs du SNC Anesthésiques Benzodiazépines	Incoordination psychomotrice, diminution de la vigilance, sédation, stupeur, dépression respiratoire, coma, mort.
Amiodarone Méthadone	Disopyramide Médicaments allongeant l'intervalle QT	Allongement de l'intervalle QT, BAV, torsades de pointe
Aminosides	Ciclosporine ou cisplatine	Majoration de la néphrotoxicité
Aminosides	Curarisants	Renforcement du blocage neuromusculaire et allongement du délai de récupération
IEC ou ARA II	Diurétiques d'épargne potassique	Hyperkaliémie
Sildénafil	Dérivés nitrés	Hypotension, syncope par vasodilatation excessive
Sulfamides hypoglycémiant	β bloquants non sélectifs	Hypoglycémie
Imipramine	Antispasmodiques Anticholinergiques	Effets atropiniques
Diminution des effets : antagonisme		
AINS	IEC et diurétiques de l'anse	Diminution de l'effet antihypertenseur
Anticoagulants oraux	Vitamine K	Diminution de l'effet anticoagulant
Glucocorticoïdes	Antidiabétiques	Diminution de l'effet hypoglycémiant
Tacrine	L.Dopa	Diminution de l'effet antiparkinsonien

Tableau 4 : Exemples d'interactions pharmacodynamiques (source : Hocine et Amel, 2014)

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) définit quatre niveaux de contraintes dans les associations médicamenteuses (ANSM, 2021) :

- **Contre-indication** : son caractère est absolu, elle ne doit pas être transgressée.
- **Association déconseillée** : elle doit être le plus souvent évitée, sauf après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Une surveillance étroite du patient doit s'imposer.
- **Précaution d'emploi** : le cas le plus fréquent. Elle signifie que l'association est possible dès lors que les recommandations simples permettant d'éviter la survenue d'interaction sont respectées, notamment en début de traitement.
- **A prendre en compte** : le risque d'interaction médicamenteuse est présent. Il s'agit le plus souvent d'une addition d'effets indésirables. Il n'existe pas de recommandation pratique proposée. Le médecin évalue l'opportunité de l'association.

2.3. Les règles de prescription d'un médicament

2.3.1. Anamnèse et questionnaire médical

L'état de santé du patient doit être connu par le chirurgien-dentiste pour le prendre en charge de manière efficace et en toute sécurité. Lors de la première consultation, l'anamnèse qui signifie « le récit des antécédents » doit être faite de préférence en utilisant un questionnaire médical écrit, daté et signé par le patient. Ce questionnaire doit être repris à l'oral avec le patient (Association Dentaire Française, 2013).

Les informations qui doivent être retenues par le praticien sont notamment :

- Coordonnées du médecin traitant ou du spécialiste référent ;
- Antécédents médicaux et chirurgicaux ;
- Maladies et traitements en cours ;
- Allergies ;
- Habitudes de vie et addictions (alcool, tabac...).

En cas de traitement une copie de l'ordonnance doit être conservée. Le questionnaire médical doit être réactualisé souvent.

Plusieurs risques médicaux réels ou potentiels peuvent être mis en évidence grâce à l'anamnèse notamment des risques médicamenteux d'autant plus grands chez les patients âgés, polymédiqués et polypathologiques.

Lorsque le chirurgien-dentiste analyse un ou plusieurs risques médicaux potentiels, lors de cette première consultation, il les évalue grâce à :

- La prescription et aux examens biologiques ;
- La prise de contact avec le médecin traitant ;
- D'autres éléments particuliers : état buccal, hygiène, autonomie, compliance du patient...

La base de la prescription sera les informations obtenues lors de l'anamnèse. Les situations à risque d'interaction cliniquement significatives pourront ainsi être identifier et éviter.

2.3.2. Cadre légal d'une prescription

La responsabilité professionnelle, juridique et morale du professionnel de santé qui rédige une prescription médicamenteuse est engagée.

Trois codes encadrent la prescription médicamenteuse :

- Le Code de Déontologie ;
- Le Code de la Santé Publique ;
- Le Code de la Sécurité Sociale.

Deux articles R. 4127-204 et R.4127-238 du Code de Santé Publique vont fixer les limites de prescription de tout chirurgien-dentiste inscrit au tableau de l'Ordre départemental.

Article R4127-204 (Code de la Santé Publique, 2004)

Le chirurgien-dentiste ne doit en aucun cas exercer sa profession dans des conditions susceptibles de compromettre la qualité des soins et des actes dispensés ainsi que la sécurité des patients. Il doit notamment prendre, et faire prendre par ses adjoints ou assistants, toutes dispositions propres à éviter la transmission de quelque pathologie que ce soit.

Sauf circonstances exceptionnelles, il ne doit pas effectuer des actes, donner des soins ou formuler des prescriptions dans les domaines qui dépassent sa compétence professionnelle ou les possibilités matérielles dont il dispose.

Article R4127-238 (Code de la Santé Publique, 2004)

Le chirurgien-dentiste est libre de ses prescriptions, qui seront celles qu'il estime les plus appropriés en circonstance. Il doit limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité et à l'efficacité des soins.

Une ordonnance doit obligatoirement comporter les mentions suivantes (Code de la Santé Publique, 2020) :

- L'identification du prescripteur ;
- L'identification de la structure d'activité au titre de laquelle est établie l'ordonnance ;
- Les nom et prénom du patient bénéficiaire des prestations ;
- La date de la prescription ;
- La dénomination du médicament qui doit être depuis le 1^{er} janvier 2015 en dénomination commune (DC) à laquelle peut être ajouté le nom de marque ;
- La posologie ;
- La durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement ;
- La signature du prescripteur ;

2.3.3. Règles de prescription en fonction de la classe thérapeutique
(Base de données publiques des médicaments, 2021)

- **Les antibiotiques**

Les antibiotiques sont des molécules d'origine synthétique ou naturelle que l'on utilise contre les infections causées par les bactéries. Ils doivent être réservés aux situations pour lesquelles ils sont nécessaires c'est-à-dire à des situations peu fréquentes. L'insuffisance d'hygiène orale, d'hygiène et d'asepsie inhérentes à toutes pratiques de soins ne peuvent être pallier par l'emploi d'antibiotique.

Il faut distinguer les patients :

- De la population générale (absence d'immunodépression ou de cardiopathie à haut risque d'endocardite infectieuse) ;
- Immunodéprimés ;
- À haut risque d'endocardite infectieuse (prothèse valvulaire, antécédents d'endocardite infectieuse, cardiopathie congénitale cyanogène).

Deux types d'antibiothérapie sont utilisés :

- L'antibiothérapie prophylactique est recommandée selon le risque infectieux du patient et l'acte invasif réalisé. Elle permet de limiter un risque d'endocardite infectieuse ou d'infection locale et son extension éventuelle. Elle est indiquée chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse pour tous les actes impliquant une manipulation de la gencive ou de la région apicale de la dent et en cas d'effraction de la muqueuse orale. Chez le patient immunodéprimé pour tout acte invasif. Dans la population générale, elle est indiquée avant une avulsion de dent incluse, une chirurgie osseuse ou pré-implantaire pour limiter le risque infectieux.
- L'antibiothérapie curative est utilisée lorsqu'un foyer infectieux est mis en évidence. Elle ne doit pas différer, substituer un traitement étiologique non médicamenteux (Afssaps, 2011).

Pour prescrire des antibiotiques, il faut :

- Une indication justifiée ;
- Une posologie et durée suffisante ;
- Un spectre adéquat ;
- Un rapport bénéfice-risque évalué ;
- Une répartition équilibrée dans la journée ;
- Une prescription à dose égale tout au long du traitement ;
- Une administration en général per os.

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 2 g/j en 2 prises • azithromycine: 500 mg/j en 1 prise* • clarithromycine: 1 000 mg/j en 2 prises • spiramycine: 9 MUI/j en 3 prises • clindamycine: 1 200 mg/j en 2 prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) • amoxicilline: 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine: 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUI/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline: 200 mg/jour en une prise[†] 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises en cas d'allergie aux pénicillines: • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> • pristinamycine: 2 g/jour en deux prises

Tableau 5 : Tableau d'administration des antibiotiques préconisés chez l'adulte en fonction du poids (source : Afssaps, 2011)

- **Les antalgiques**

Ils sont utilisés dans le but de soulager voire supprimer la douleur sans traiter la cause.

Ils sont classés en trois catégories :

- Les antalgiques de niveau I : qui traitent des douleurs légères à modérées.
- Les antalgiques de niveau II : ils peuvent traiter des douleurs modérées à sévères.
- Les antalgiques de niveau III : qui traitent des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de paliers I et II (Ameli, 2021).

Les règles précises à respecter lors de la prescription d'antalgique sont les suivantes :

- Respect des doses (en fonction du poids et de l'âge) et des moments de prises.
- En cas d'absence de soulagement des douleurs, le patient ne doit pas augmenter lui-même les doses. Il faut consulter le chirurgien-dentiste traitant pour réévaluer le cas.
- Ne pas changer d'antalgique même s'il porte le même nom.
- Ne pas dépasser cinq jours de prises.
- Vérifier l'existence de tout autre traitement avant la prescription d'antalgique et tenir compte d'éventuels contre-indications et effets indésirables du principe actif.

DCI	Posologie par prise	Dose maximale journalière	Indication
Paracétamol (pallier I)	500mg à 1g	3g/j	Douleur légère à modérée
Codéine (pallier II)	60mg	200mg/j	Douleur modérée à intense
Tramadol (pallier II)	50mg à 100mg	400mg/j	Douleur modérée à intense

Tableau 6 : Posologies des antalgiques de palier I et II prescrits en odontologie chez l'adulte (d'après : vidal.fr, 2021)

Spécialités	Dosage Paracétamol/Codéine
Codoliprane	400mg/20mg
Claradol codéine, Gaosédal codéine	500mg/20mg
Klipal codéine	300mg/25mg
Algicalm, Algisedal, Lindilane	400mg/25mg
Dafalgan codéine	500mg/30mg
Efferalgan codéine	500mg/30mg
Spécialité	Dosage Tramadol/Paracétamol
Ixprim	37,5mg/325mg

Tableau 7 : Spécialités Paracétamol / Codéine et Tramadol / Paracétamol disponible en France chez l'adulte (d'après : Sarzacq, 2016)

- **Les anti-inflammatoires**

Les anti-inflammatoires comportent deux classes de médicaments : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les glucocorticoïdes. En chirurgie orale, les

AINS doivent être utilisés pour leur rôle antalgique et non anti-inflammatoire (Samson et al., 2008).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. En cas de douleurs chroniques, la nécessité et l'utilité du traitement par AINS doivent être réévaluées régulièrement. Il ne faut pas associer deux AINS ensemble.

Les AINS agissent en inhibant COX-1 et COX-2 de la cyclo-oxygénase. Le risque de complications cardio-vasculaire augmente en cas d'action sur COX-2 tandis qu'une action sur COX-1 augmente le risque de complication au niveau du tube digestif.

Avant de prescrire des AINS plusieurs risques sont à évaluer :

- Le risque digestif ;
- Le risque cardiovasculaire ;
- Le risque rénal ;
- Le risque global dans la population à risque des sujets âgés.

Lors de la prescription il faut :

- Respecter les indications ;
- Informer le patient des risques liés à l'utilisation des AINS ;
- Ne pas traiter au long cours avec des AINS ;
- Utiliser les AINS pendant la durée la plus courte possible et avec une dose la plus faible possible ;
- Respecter les contre-indications ;
- Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse ;
- Surveiller l'apparition d'effets indésirables notamment digestif ou cardiovasculaire ;
- Surveiller l'apparition d'éventuelles manifestations cutanées ou infectieuse (ANSM, 2013).

DCI	Posologie par prise	Posologie maximale journalière
Acide méfénamique	250mg à 500mg	1500mg
Acide niflumique	250mg	1000mg
Ibuprofène	200 à 400mg	1200mg
Acide tiaprofènique	100 à 200mg	600mg
Fénoprofène	300 à 600mg	1200mg
Kétoprofène	25mg	75mg
Naproxène	200, 275, 550mg	1100mg
Diclofénac	12,5mg	75mg
Nimésulide	100mg	200mg

Tableau 8 : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant une indication en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016)

Les glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens sont des molécules synthétiques proche du cortisol qui est une hormone naturelle sécrétée par les glandes surrénales. Ils possèdent plusieurs propriétés :

- Anti-inflammatoires ;
- Immunosuppressives ;
- Anti-allergique.

En odontostomatologie, seul l'effet anti-inflammatoire est recherché et en particulier une action contre l'œdème et le trismus.

Ils sont utilisés spécialement lors d'avulsion des dents incluses, des extractions multiples, de remodelage alvéolaire et toutes sortes de chirurgie extensive... Ils sont également employés en dermatologie buccale dans le traitement du Lichen Plan, des aphtoses récidivantes, et du lupus érythémateux.

Lors d'une intervention de chirurgie buccale, l'administration doit débuter la veille ou le matin de celle-ci. La durée optimale du traitement est de trois jours et ne doit pas dépasser cinq jours. À la fin du traitement celui-ci doit être interrompu sans avoir à diminuer progressivement les doses.

La prise de glucocorticoïdes en cure courte ne justifie pas à elle seule la prise d'antibiotiques. Chacune doit conserver indépendamment ses indications (Benjelloun *et al.*, 2015).

DCI	Posologie par prise	Posologie maximale journalière
Betaméthasone	2mg	0,05 à 0,2 mg/kg/j
Dexaméthasone	0,5mg	0,05 à 0,2 mg/kg/j
Méthylprednisolone	Comprimés de 4, 16, 100mg	0,3 à 1 mg/kg/j
Prednisolone	Comprimé de 5, 20mg	0,35 à 1,2 mg/kg/j
Prednisone	Comprimé 1, 5, 20mg	0,35 à 1,2 mg/kg/j

Tableau 9 : Principaux anti-inflammatoires stéroïdiens ayant une indication en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016)

- **Les antifongiques**

Des infections opportunistes comme les candidoses orales sont réapparues à cause notamment de l'augmentation des patients immunodéprimés et de la multiplicité des thérapeutiques. Certains facteurs prédisposant (défenses immunitaires amoindries, environnement buccal) facilitent la conversion de *Candida albicans* qui est saprophyte de la cavité orale en une forme pathogène ce qui explique la grande incidence des mycoses buccales.

Les antifongiques agissent en affectant le métabolisme cellulaire des levures. Peu d'antifongiques ont une faible toxicité et de moindres effets secondaires.

Deux groupes majeurs représentent ceux prescrits en odontologie :

- Les polyènes (nystatine et amphotéricine B) ;
- Les azolés (triazolés et imidazolés) (Ben Yahya, 2011).

En cas de candidose buccale localisée, le traitement s'effectue quatre fois par jour à l'aide d'antimycosiques fongicides de type pyolène sous forme de pastilles à sucer ou

de suspensions. Ce traitement devra être administré pour une durée d'au moins 14 jours et il devra être poursuivi 48 heures après la disparition des symptômes. L'agent antifongique recommandé dans cette situation est l'amphotéricine B.

En présence d'une atteinte étendue, d'une candidose réfractaire, ou d'une résistance aux antimycosiques locaux : le traitement systémique est recommandé. En première intention les molécules seront : le fluconazole ou l'itraconazole. La durée du traitement sera identique au traitement local c'est-à-dire d'au moins 14 jours (Schiefersteiner *et al.*, 2019).

Informations brèves

Traitement : vue d'ensemble

- Identifier les causes locales et/ou systémiques.
- Bonne hygiène buccale, prothèses comprises.
- Traitement local :
 - Amphotéricine B
 - Nystatine : utilisation chez le nourrisson et l'enfant. *Cave* : la suspension contient du sucre.
- Traitement systémique :
 - Fluconazole : utilisation chez l'enfant. *Cave* : résistance de *C. glabrata* et *C. krusei*
 - Itraconazole
 - *Cave* : grossesse et allaitement, restriction de la fonction rénale ou hépatique, interactions médicamenteuses.

Tableau 10 : Vue d'ensemble des traitements de la candidose buccale (source : Schiefersteiner *et al.*, 2019)

DCI	Posologie
Amphotéricine B	3 à 4 cuillères à café par jour pendant 2 à 3 semaines
Nystatine	1 à 6 ml de suspension buvable 4 fois par jour.
Miconazole	2 applications par jour pendant 7 à 15 jours
Fluconazole	800mg le 1 ^{er} jour, puis 400mg/j pendant 2 semaines
Itraconazole	2 à 4 gélules par jour en fonction de la sévérité de l'infection

Tableau 11 : Principaux antifongiques prescrits en odontologie (d'après : vidal.fr, 2021)

- **Les antiviraux (HAS, 2001)**

L'aciclovir qui est un analogue nucléosidique est considéré comme le *gold standard* de la thérapeutique antivirale pour traiter le virus de l'herpès. C'est un agent de prophylaxie pour les infections par HSV (*Herpès Simplex Virus*), varicelle et cytomégalovirus. Les patients immunocompétents présentent pas ou peu de résistance à l'aciclovir.

Un autre agent utilisé dans la thérapeutique antivirale est le valaciclovir qui est un ester prodrogue de l'aciclovir. Il est efficace dans la prévention et le traitement des ulcérations buccales et réduit la recrudescence et la durée des symptômes du HSV après traitement dentaire. La prévalence des EBV (Virus d'Epstein-Barr) dans la salive est également diminuée par celui-ci ce qui laisse suggérer que les agents antiviraux jouent un rôle dans la prévention de la présence de ces virus dans la cavité buccale. Enfin ils permettent de diminuer les douleurs post-zostérienne, douleurs qui persistent

dans le territoire atteint par le zona après la cicatrisation de l'éruption cutanée (Ben Yahya, 2011).

Par voie topique l'aciclovir s'applique sur la lésion herpétique 4 à 5 fois par jour. En cas de patients immunodéprimés ou de poussées herpétiques multiples (>6), le traitement sera systémique : 4 comprimés d'aciclovir 200mg par jour en deux prises.

3. Revue de la littérature sur les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire

3.1. Matériel et méthode

La revue de la littérature a porté sur les classes de médicaments utilisées en dentisterie, telles que les antibiotiques, les analgésiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antifongiques et les antiviraux.

3.1.1. Choix des bases de données

Pour la rédaction de cette thèse, nous avons utilisé différentes plateformes à savoir :

- Pubmed ;
- Google Scholar ;
- Hetop ;
- MeSH bilingue
- La base de données publique des médicaments ;
- ANSM ;

3.1.2. Choix des mots-clés

A la suite d'une première étude du thème, nous avons choisi différents mots-clés :

- Interactions médicamenteuses : *drug interactions* ;
- Médecine bucco-dentaire : *dentistry* ;

Nous avons décidé d'associer à ces mots-clés ceux des paragraphes associés pour obtenir des données complètes autant que possible. Par exemple, nous avons associé « interactions médicamenteuses » et « antibiotique », etc.

3.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les éléments inclus sont :

- Les articles en langue française ou anglaise ;
- Les études dont les dates de publication sont entre 2005 et 2021, en privilégiant les études les plus récentes datant de moins de cinq ans.

Les éléments exclus sont :

- Les études dans d'autres langues que le français et l'anglais ;
- Les études plus anciennes que 2005 ;
- Les études concernant d'autres médicaments n'ayant pas d'indication en odontologie et étant pas ou peu prescrit dans ce domaine.

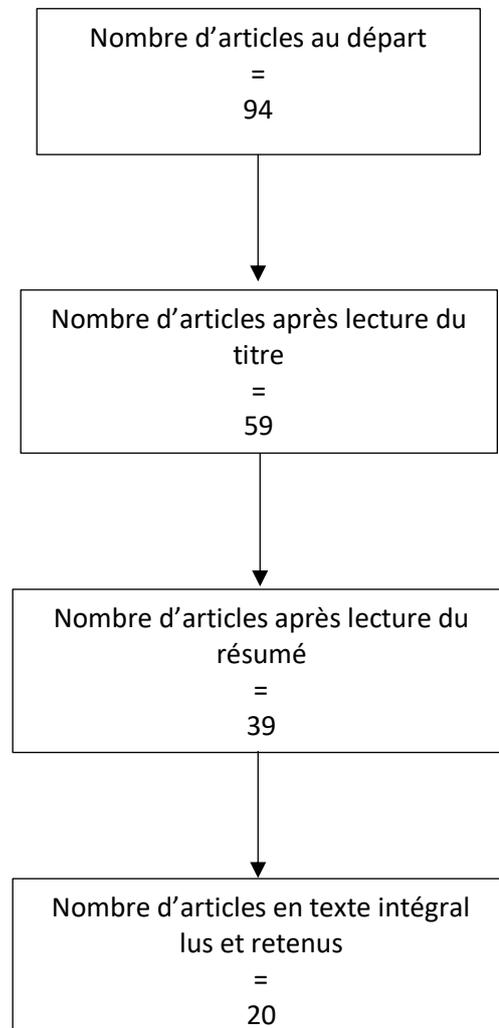


Figure 4 : Diagramme de flux

Au départ, un total de 94 références d'articles ont été enregistré ensuite après la lecture des titres et des résumés 39 articles ont été conservés. Puis, après le choix des critères d'inclusion et d'exclusion et l'accès ou non au texte intégral et d'autre part après la lecture des articles, 20 références ont été retenus.

3.2. Résultats et discussion sur les différentes interactions médicamenteuses en fonction de la classe thérapeutique des médicaments

3.2.1. Interactions médicamenteuses et antibiotiques

Nous allons traiter dans cette partie les interactions médicamenteuses concernant les antibiotiques couramment prescrits en odontologie :

- Amoxicilline
- Amoxicilline + acide clavulanique
- Clindamycine
- Doxycycline
- Clarithromycine
- Spiramycine
- Métronidazole
- Azithromycine

En médecine bucco-dentaire, ils sont réservés à des situations peu fréquentes. Une antibiothérapie prophylactique est mise en place selon le risque infectieux du patient et l'acte invasif pratiqué. Lorsqu'un foyer infectieux est mis en évidence, une antibiothérapie curative peut être prescrite sans différer ou se substituer au traitement étiologique. L'antibiothérapie curative en complément du traitement étiologique est également indiquée en cas de fièvre, trismus, adénopathie ou œdème (Afssaps, 2011).

DCI	Nom commercial	Emballage commercial
Amoxicilline	Clamoxyl®	
Amoxicilline + acide clavulanique	Augmentin®	
Clindamycine	Dalacine®	
Doxycycline	Doxy Granudoxy®	
Clarithromycine	Zeclar®	
Spiramicyne	Rovamycine®	
Métronidazole	Flagyl®	
Azithromycine	Zithromax®	

Tableau 12 : Principaux noms commerciaux des antibiotiques ayant une indication en odontologie (d'après : [vidal.fr](http:// Vidal.fr), 2021 et [google.fr](http:// google.fr))

- **Les pénicillines : amoxicilline et amoxicilline + acide clavulanique**

Lors de la phase d'absorption des antibiotiques, certains sont capables d'interagir avec la lumière intestinale et d'autres peuvent influencer la motilité ou la vidange gastrique.

Tout cela peut modifier le taux d'absorption d'un deuxième médicament. Les antibiotiques à base de pénicilline sont capables d'altérer la flore intestinale normale engendrant une baisse de la synthèse de vitamine K qui est indispensable à la fabrication de plusieurs facteurs de coagulation. Toute carence en cette vitamine engendrera une augmentation du rapport international normalisé (INR) et le patient verra son risque hémorragique augmenté (Dawoud *et al.*, 2014).

L'amoxicilline est déconseillé en association avec le méthotrexate (médicament utilisé comme anticancéreux et dans le traitement des maladies auto-immunes). Lors de cette association, il se produit une interaction pharmacocinétique qui a pour résultat une baisse de l'élimination rénale du méthotrexate. Les symptômes qui peuvent apparaître sont : anémie, thrombopénie, leucopénie, pancytopénie (Malthiéry *et al.*, 2016)...

Des cas d'échecs de traitement contraceptif ont été publiés après antibiothérapie par des pénicillines. Il s'agit de cas sporadiques d'échecs. La théorie qui explique ce phénomène est que les pénicillines inhibent la circulation d'un des composants des œstrogènes en réduisant le nombre de bactéries entériques. Le niveau d'œstrogènes chute ce qui restaure la capacité d'ovulation. Il s'agit cependant d'une interaction rare. Il est toutefois souhaitable que les chirurgiens-dentistes préviennent leurs patientes sous traitement contraceptifs de cette possible interaction (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

Des risques importants de réactions cutanées sont à prendre en compte quand l'amoxicilline est associé à de l'allopurinol (traitement utilisé contre la crise de gouttes). De plus, lors d'une prise associée d'amoxicilline avec du mycophénolate mofetil (médicament utilisé pour combattre le rejet d'une greffe d'organe) une diminution des concentrations d'un tiers de celui-ci est constaté avec pour conséquence une baisse d'efficacité (ANSM, 2020).

Molécule	Niveau de contrainte	Associations
Amoxicilline	Association déconseillée	Méthotrexate
	A prendre en compte	Allopurinol
		Mycophenolate mofetil

Tableau 13 : Synthèse des interactions médicamenteuses de l'amoxicilline (d'après : ANSM, 2020)

- **Famille des lincosamides : clindamycine**

Parmi les interactions médicamenteuses potentielles importantes concernant la clindamycine on peut noter celle avec les inhibiteurs calciques qui sont des médicaments utilisés couramment pour le traitement de l'hypertension. En effet, cet antibiotique inhibe l'isoenzyme hépatique P450 3A4 qui est responsable du métabolisme des inhibiteurs calciques. La conséquence est une augmentation de la concentration sérique de ces inhibiteurs calciques entraînant un effet hypotenseur prolongé et dangereux (Dawoud *et al.*, 2014).

D'autres risques d'interactions médicamenteuses avec la clindamycine nécessitent des précautions d'emploi :

- Avec les anti vitamines K : risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K avec augmentation du risque hémorragique.
- Avec la ciclosporine : les concentrations sanguines de l'immunosuppresseur diminuent tout comme son activité immunosuppressive.
- Avec le tacrolimus : mêmes conséquence que la ciclosporine cité précédemment (ANSM, 2020).

Molécule	Niveau de contrainte	Association
Clindamycine	Précaution d'emploi	Antivitamines K
		Ciclosporine
		Tacrolimus

Tableau 14 : Synthèse des interactions médicamenteuses de la clindamycine (d'après : ANSM, 2020)

- **Les macrolides : clarithromycine, spiramycine, azithromycine**

Concernant la clarithromycine, l'une des interactions médicamenteuses importantes à retenir est celle avec les inhibiteurs calciques utilisant le même mécanisme et ayant le même résultat que celui présenté précédemment avec la clindamycine.

La clarithromycine peut également interagir avec certaines statines substrats du cytochrome P450 3A4 comme atorvastatine, simvastatine et pravastatine. Cela aura pour conséquence d'augmenter la toxicité de ces statines (Hodel et Genné, 2009).

De plus, elle est contre-indiquée en association avec le ticagrelor (antiagrégant plaquettaire) car une interaction pharmacocinétique se produit engendrant une augmentation des taux de ticagrelor et une diminution de son métabolite actif. La résultante est une augmentation du risque hémorragique.

Elle est également contre-indiquée avec le mizolastine (antihistaminique), une interaction pharmacodynamique se produit avec pour conséquence un allongement du segment QT et un risque de trouble du rythme cardiaque

Enfin, cet antibiotique est également contre-indiqué en cas de prise concomitante d'avanafil (utilisé dans le traitement de la dysfonction érectile). Suite à une interaction pharmacocinétique, la clarithromycine entraîne une augmentation des taux d'avanafil. Le risque encouru est une hypotension (Malthiéry *et al.*, 2016).

La clarithromycine est déconseillée en association avec :

- La fidaxomicine (antibiotique utilisé pour prendre en charge des diarrhées à *Clostridioides difficile*) car la concentration plasmatique de celle-ci est augmentée.

- Les immunosuppresseurs car leurs concentrations sanguines sont fortement augmentées par inhibition de leur métabolisme hépatique.

Des précautions d'emploi sont à prendre lorsque les médicaments suivants se retrouvent en association avec de la clarithromycine :

- Atazanavir (médicament antirétroviral actif sur les virus de l'immunodéficience humaine (VIH))
- Carbamazépine (utilisé contre la crise convulsive)
- Etravirine (utilisé dans la prise en charge d'infections par le VIH)
- Linezolide (antibiotique utilisé contre les pneumonies)
- Repaglinide, Sulfamides hypoglycémiantes (antidiabétique oral)
- Rifabutine, Rifampicine (antibiotique)
- Talazoparib (traitement utilisé contre le cancer du sein)
- Théophylline (utilisé dans la prise en charge de l'asthme et des BPCO (bronchopneumopathies chroniques obstructives)).
- Venlafaxine (antidépresseur) (ANSM, 2020)

Pour conclure, la clarithromycine peut interagir avec de nombreux substrats du cytochrome P450 3A4 et avoir un rôle d'inhibition sur ces substrats (tableau 15).

Substrats de l'isoforme CYP3A4
Anticoagulant : warfarine
Anticonvulsant : carbamazépine
Antipsychotiques : halopéridol, pimozide
Benzodiazépines : alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam
Inhibiteurs de la chaîne du calcium : amlodipine, diltiazem, felodipine, verapamil
Hypocholestérolémiantes : atorvastatine, cerivastatine, lovastatin, simvastatine
Corticostéroïdes : hydrocortisone, méthylprednisolone
Inhibiteurs du récepteur H1 : astemizole, terféndine
Inhibiteurs de la protéase HIV : idinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
Agents hormonaux : œstrogènes, progestérones
Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus
Anesthésique local : lidocaïne

Tableau 15 : Tableau abrégé des substrats de l'isoforme CYP3A4 dont la clarithromycine peut être inhibitrice (d'après : Hersh et Moore, 2008)

Les macrolides peuvent interagir avec certains antiagrégants plaquettaires comme le clopidogrel et ainsi réduire son efficacité. Cela serait probablement dû à l'inhibition d'enzymes hépatiques du cytochrome P450 qui convertissent le clopidogrel (promédicament) en sa forme active (Dawoud *et al.*, 2014).

La clarithromycine et l'azithromycine ne doivent pas être associées avec la digoxine (utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des tachycardies) car ils inhibent l'élimination de celle-ci qui reste ainsi dans la circulation sanguine causant une toxicité digitalique. Les principaux signes ressentis par le patient sont : des nausées, vomissements et des troubles du rythme cardiaque (Ouanounou *et al.*, 2020).

Ils sont contre-indiqués lorsqu'ils sont pris de façon concomitante avec de la colchicine (utilisé pour traiter les crises de goutte) car les effets indésirables de celle-ci sont augmentés avec des résultantes potentiellement fatales.

De plus, ils sont également contre-indiqué avec la dihydroergotamine et l'ergotamine (utilisé contre la migraine) car un ergotisme peut être engendré c'est-à-dire une forme dangereuse d'empoisonnement.

Concernant l'azithromycine, des précautions d'emploi doivent être appliquées lorsqu'elle est associée à :

- De l'atorvastatine, primvastatine
- De la ciclosporine
- De l'ivabradine (antiangoreux)
- Des substances susceptibles de donner des torsades en pointes.

Molécules	Niveau de contrainte	Association
Clarithromycine	Association déconseillée	Fidaxomicine
		Immunosuppresseurs
	Précaution d'emploi	Atazanavir
		Atorvastatine
		Carbamazépine
		Inhibiteurs de protéases boostés par Ritonavir
		Pravastatine
		Repaglinide
		Rifabutine
		Rifampicine
		Substances susceptibles de donner des torsades de pointes
		Sulfamides hypoglycémiants
	Talazoparib	
	A prendre en compte	Etravirine
		Linezolide
Théophylline		
Venlafaxine		
Azithromycine	Précaution d'emploi	Atorvastatine
		Ciclosporine
		Ivabradine
		Simvastatine
		Substances susceptibles de donner des torsades de pointes
Spiramycine	Précaution d'emploi	Levodopa

Tableau 16 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec la clarithromycine, l'azithromycine et la spiramycine (d'après ANSM, 2020)

- **Familles des imidazolés : métronidazole**

Concernant le métronidazole, il est à noter qu'il peut interagir avec la warfarine qui est un anticoagulant oral utilisé dans le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques. Des saignements importants ont été rapportés chez des patients qui prenaient de la warfarine avec une utilisation concomitante de métronidazole. Cela s'expliquerait par le fait que la warfarine est constituée de deux stéréoisomères et que le métronidazole inhibe l'un d'entre eux, le plus puissant des stéréoisomères reste en circulation et conduit à un effet anticoagulant prolongé et accru (Dawoud *et al.*, 2014).

Le métronidazole est également impliqué dans des interactions médicamenteuses avec la phénytoïne qui est un anticonvulsant. Cette interaction est liée à la capacité du métronidazole d'inhiber l'isoenzyme CYP2C9 dont la phénytoïne est un substrat. Le résultat de cette interaction est une hausse de la concentration sanguine de phénytoïne ce qui augmente le risque de somnolence, confusion, trouble de la vue, nystagmus et ataxie (Hersh et Moore, 2008).

Cet antibiotique réduit la clairance rénale du lithium (molécule utilisée comme régulateur de l'humeur) entraînant une augmentation de son taux sérique et sa toxicité. Les conséquences sont une confusion, une ataxie et des lésions rénales (Lambrecht *et al.*, 2013).

Des cas d'échecs de traitement contraceptif ont été publiés après antibiothérapie utilisant le métronidazole. Le mécanisme présenté précédemment pour les pénicillines est le même.

Le métronidazole est capable d'inhiber un certain nombre des substrats de l'isoenzyme CYP2C9 (tableau 17).

De plus, l'association du métronidazole avec le busulfan est déconseillée (utilisé dans la prise en charge des leucémies myéloïdes chroniques et des allo et autogreffes de moelle) car il doublerait les concentrations du busulfan.

Substrats de l'isoforme CYP2C9
Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine-2 : ibresartan, losartan
Anticoagulant : warfarine
Anticonvulsant : phénytoïne
Hypoglycémiant : glipizide, gliburide, tolbutamide
AINS : diclofénac, ibuprofène, naproxène

Tableau 17 : Tableau abrégé des substrats de l'isoforme CYP2C9 dont le métronidazole peut être inhibiteur (d'après : Hersh et Moore, 2008)

L'association métronidazole et disulfirame (utilisé en cas d'alcoolodépendance) est également déconseillée. Des psychoses et des états confusionnels risquent de se produire.

Des précautions d'emploi sont à prendre quand le métronidazole est associé avec :

- Du fluorouracile (chimiothérapie anticancéreuse de nombreux cancers)
- De la rifampicine (ANSM, 2020).

Molécule	Niveau de contrainte	Association
Métronidazole	Association déconseillée	Busulfan
		Disulfirame
	Précaution d'emploi	Anticonvulsivants
		inducteurs enzymatiques
		Lithium
	A prendre en compte	Rifampicine
Fluorouracile		

Tableau 18 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le métronidazole (d'après : ANSM, 2020)

- **Les cyclines : doxycycline**

Cet antibiotique est contre-indiqué avec les rétinoïdes et vitamines A (utilisés dans le traitement de l'eczéma et du psoriasis). Une interaction pharmacodynamique se produit lorsqu'ils sont associés et les effets indésirables s'additionnent. Un risque d'hypertension intracrânienne est alors présent avec pour symptômes principaux : des céphalées, vomissements, troubles visuels, somnolence et coma (Malthiéry *et al.*, 2016).

Des précautions d'emploi sont à prendre lorsqu'il est associé à :

- Des anticonvulsants car ils diminuent la concentration plasmatique de la doxycycline en augmentant son métabolisme hépatique par un phénomène d'induction.
- Des antivitamines K, le risque hémorragique peut être augmenté
- Du strontium (utilisé dans les formes d'ostéoporose sévère) (ANSM, 2020).

Molécule	Niveau de contrainte	Association
Doxycycline	Contre-indication	Rétinoïdes
		Vitamines A
	Précaution d'emploi	Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques
		Antivitamines K
		Calcium
		Fer
		Strontium
		Zinc

Tableau 19 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec la doxycycline (d'après ANSM, 2020)

3.2.2. Interactions médicamenteuses et antalgiques

Dans cette sous-partie nous allons traiter les interactions médicamenteuses concernant les antalgiques de pallier I et II couramment prescrit en odontologie.

En odontologie, le pallier de l'antalgique est choisie en fonction de l'intensité de la douleur. Le paracétamol est indiqué pour traiter des douleurs légères à modérées tandis que la codéine ou le tramadol sont destinés aux douleurs modérées à sévères ou bien lorsque les douleurs sont insuffisamment soulagées par un antalgique de pallier I. Les traitements antalgiques sont indiqués pour une durée allant de 48 à 72 heures et ne doivent pas dépasser plus de 5 jours (Vidal, 2021).

DCI	Nom commercial	Emballage commercial
Paracétamol	Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®	
Codéine / Paracétamol	Codoliprane® Claradol Codéine®, Gaosédal Codéiné® Klipal Codéiné® Algicam®, Algisédal®, Lindilane® Dafalgan Codéiné® Efferalgan Codéiné®	
Tramadol / Paracétamol	Ixprim®	

Tableau 20 : Principaux noms commerciaux des antalgiques ayant une indication en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016 et google.fr)

- **Antalgique de pallier I : paracétamol**

Plusieurs interactions médicamenteuses sont rapportées entre le paracétamol et les sulfinpyrazones, la phénytoïne et la zidovudine. Ces interactions sont peu intéressantes pour le chirurgien-dentiste qui utilise le paracétamol à des doses thérapeutiques pendant une courte période de temps. L'interaction la plus importante est celle avec la warfarine. En effet, une hausse dose-dépendante de l'INR chez les patients sous traitement par warfarine est produit par le paracétamol. Des hémorragies peuvent alors survenir lorsque l'INR dépasse 4. Le mécanisme de cette interaction est

dû à une saturation des enzymes du cytochrome P450 responsable du métabolisme de la warfarine. Le paracétamol doit donc être prescrit avec précaution chez les patients sous traitement anticoagulant avec de la warfarine (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

De plus, une précaution d'emploi doit s'établir lorsque le paracétamol et des antivitamines K sont associés. Cette interaction médicamenteuse pharmacocinétique se produit pour des doses maximales de paracétamol (4g/j) et pendant une durée de traitement d'au moins quatre jours (Malthiéry *et al.*, 2016).

Plusieurs études ont montré que co-administrer du paracétamol et des antidépresseurs réduisait leur métabolisation ainsi que leurs dérivés hétérocycliques. Le risque de toxicité et d'augmentation de la concentration de l'antidépresseur est présent. De même, l'association entre le paracétamol et le millepertuis (plante utilisée dans le traitement des états dépressifs transitoires légers et modérés) ainsi que la carbamazépine (médicament régulateur de l'humeur) doit être évitée. Elle entraîne une métabolisation accrue, une accumulation de métabolites et réduit l'efficacité du paracétamol. L'accumulation de métabolite accroît le risque d'hépatotoxicité du paracétamol si il est utilisé à long terme (Lambrecht *et al.*, 2013).

En odontologie, l'utilisation du paracétamol est répandue et des interactions médicamenteuses graves ne sont que très rarement rapportées. Ceci est probablement lié au fait que la durée du traitement antalgique est courte et que les doses prescrites sont faibles (Hersh et Moore, 2008).

Molécule	Niveau de contrainte	Association
Paracétamol	Précaution d'emploi	Antivitamines K

Tableau 21 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le paracétamol (d'après ANSM, 2020)

- **Antalgiques de pallier II : codéine et tramadol**

Tout d'abord, la codéine et le tramadol peuvent produire, en présence d'un autre dépresseur du système nerveux central comme l'alcool, les benzodiazépines ou les

barbituriques une dépression additive ou supra-additive du système nerveux central. La résultante pour le patient est une déficience psychomotrice importante, une sédation et une perte de conscience (Hersh et Moore, 2008).

Un effet additif peut survenir lorsque de fortes doses de tramadol ou codéine sont utilisées avec des anesthésiques locaux chez les enfants. Une acidose respiratoire est induite par l'opiacé empêchant la combinaison des anesthésiques locaux avec des protéines ce qui entraîne un excès d'anesthésiques qui ne peut pas être redistribué par le système nerveux central. Un risque d'élévation des pressions de dioxyde de carbone apparaît ainsi qu'une sensibilité aux convulsions.

Le tramadol et la codéine qui sont des promédicaments, sont des substrats du cytochrome CYP2D6. Leur activation métabolique est dépendante du CYP2D6 afin d'obtenir leur effet antalgique. Ils interagissent avec des médicaments antiviraux comme la ritonavir et la cimétidine. La conséquence est une augmentation de leurs effets opiacés. A l'inverse, leurs associations avec la quinidine (antiarythmique) supprime l'activité analgésique de ces opiacés.

Une autre interaction importante est celle avec les IRS (les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) qui réduisent l'activité analgésiques du tramadol et de la codéine.

Certains inducteurs du cytochrome CYP2D6 sont capables d'interagir avec les antalgiques opiacés et réduisent leur efficacité. C'est pourquoi, chez un patient recevant un traitement par un inducteur du CYP2D6, les doses d'opiacés doivent être augmentées. Parmi les inducteurs du CYP2D6 on retrouve : les anticonvulsivants, la carbamazépine, le phénytoïne et la rifampicine.

A l'inverse, certains médicaments sont des inhibiteurs du CYP2D6 et peuvent interagir avec les antalgiques opiacés c'est ce que montre le tableau 22.

IRS	Antiarythmiques	Antidépresseurs	Antipsychotiques
Fluoxétine	Quinidine	Clomipramine	Halopéridol
Paroxétine	Amiodarone	Desipramine	Tiordazine
Sertraline	Propafenone		

Tableau 22 : Médicaments inhibiteurs du cytochrome CYP2D6 qui peuvent interagir avec les antalgiques opiacés (d'après : Gómez-Moreno *et al.*, 2009)

Lorsque le tramadol est associé à un IMAO (inhibiteur de la monoamine-oxydase de type A), celui-ci produit de la sérotonine. Un syndrome sérotoninergique peut survenir avec pour symptômes caractéristiques : la confusion, la désorientation, de l'agitation, ou encore une hypothermie (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

L'association entre la morphine sulfate (exemple de nom de spécialité : Actiskénan) et la codéine est déconseillée. Une interaction médicamenteuse pharmacodynamique entre les deux se produit. Le risque de dépression du système nerveux central est augmenté. Les symptômes ressentis sont les suivants : dépression respiratoire, sédation, confusion et ataxie (Malthiéry *et al.*, 2016).

La codéine est déconseillée en association avec différents médicaments comme :

- Le bupropion, duloxétine, fluoxétine, paroxétine (antidépresseur). Leurs associations est également déconseillées avec le tramadol.
- Le cinacalcet (inhibiteur de la parathormone)
- La terbinafine (antifongique) (ANSM, 2020)

Molécules	Niveau de contrainte	Association
Codéine	Association déconseillée	Bupropion
		Cinacalcet
		Duloxetine
		Fluoxetine
		Paroxetine
		Quinidine
		Terbinafine
Tramadol	Contre-indication	IMAO irréversibles
	Association déconseillée	Bupropion
		Cinacalcet
		Duloxetine
		Fluoxetine
		IMAO réversibles
		Paroxetine
		Quinidine
	Terbinafine	
	A prendre en compte	Anticoagulants oraux
		IMAO-B
		Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
		Ondansetron
Venlafaxine		

Tableau 23 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec la codéine et le tramadol (d'après : ANSM, 2020)

3.2.3. Interactions médicamenteuses et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Dans cette sous-partie, nous allons présenter les interactions médicamenteuses concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment prescrits en

odontologie. Pour rappel, ils sont utilisés à visée uniquement antalgique et non comme anti-inflammatoire en médecine bucco-dentaire. Leur effet antalgique est comparable à celui des opioïdes faibles. En chirurgie buccale, ils n'ont pas d'effet sur le traitement des symptômes inflammatoires tels que le trismus ou l'œdème (ANSM, 2013).

DCI	Nom commercial	Emballage commercial
Acide méfénamique	Ponstyl®	
Acide niflumique	Nifluril®	
Ibuprofène	Advil®	
Acide tiaprofènique	Surgam®	
Fènoprofène	Nalgésic®	
Kétoprofène	Toprec®	
Naproxène	Apranax®	
Diclofénac	Voltarène®	
Nimésulide	Nexen®	

Tableau 24 : Principaux noms commerciaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment prescrits en odontologie (d'après : Sarzacq, 2016 et google.fr)

Des précautions d'utilisation doivent être délivrées au patient lorsque des AINS sont associés à des diurétiques. Les AINS peuvent provoquer trois effets :

- Une néphrotoxicité (une toxicité pour le rein) ;
- Une hyperkaliémie (une augmentation du taux de potassium dans le sang) ;

- Inhiber l'effet diurétique ;

Ces trois effets ont pour conséquence des arythmies cardiaques voire des insuffisances cardiaques congestives.

Il faut noter que quatre à cinq jours d'association entre un AINS et un diurétique sont nécessaire pour produire ces effets. Par conséquent, l'ibuprofène peut être utilisé pour des douleurs dentaires aiguës sans que la durée du traitement ne dépasse plus de quatre à cinq jours.

L'aspirine a plusieurs effets :

- Antipyrétique ;
- Anti-inflammatoire ;
- Anticoagulant.

Il est classé parmi les AINS. Le chirurgien-dentiste doit être vigilant à l'association entre aspirine et AINS (en particulier diclofénac et ibuprofène). Celle-ci provoque une interaction pharmacodynamique et a pour conséquence une inhibition de l'effet antiplaquettaire de l'aspirine.

Le clopidogrel est un autre antiagrégant plaquettaire. Il est utilisé dans la prévention des thromboses après la mise en place de stent ou comme alternative lorsqu'un patient est intolérant à l'aspirine. Une interaction entre AINS et clopidogrel existe et a pour résultante une augmentation du risque de saignement. Une étude a démontré 4028 cas d'hémorragie gastro-intestinale suite à l'association d'AINS et de clopidogrel (Delaney *et al.*, 2007).

L'association entre AINS et ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-hydroxytryptamine) doit être évitée. Le risque de saignement et en particulier d'hémorragie gastro-intestinale est augmenté (Dawoud *et al.*, 2014).

Des interactions médicamenteuses entre AINS et antihypertenseurs peuvent engendrer des effets indésirables. Ces interactions concernent plus fréquemment les femmes. L'effet indésirable le plus fréquent de ces interactions entre AINS et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des

recepteurs de l'angiotensine (ARA) est une insuffisance rénale aiguë (Fournier *et al.*, 2014).

De plus, les AINS sont capable d'accroître la pression artérielle moyenne de 5 mmHg en particulier le naproxène et l'ibuprofène. Cette conséquence de l'interaction entre AINS et antihypertenseurs est constatée à partir du cinquième jour de leur association (Gómez-Moreno *et al.*, 2009). Le tableau ci-dessous montre les groupes de médicaments antihypertenseurs avec lesquels les AINS peuvent avoir des interactions pharmacologiques.

IECA	ARA	Béta- bloquants	Diurétiques de l'anse	Diurétiques Thiazidiques
Bénazépril	Candesartan	Acébutolol	Furosémide	Hydrochlorothiazide
Captopril	Eprosartan	Aténolol	Bumétanide	Indapamide
Enalapril	Irbesartan	Bétaxolol	Acide	Métolazone
Fosinopril	Losartan	Bisoprolol	étacrynique	Xipamide
Lisinopril	Telmisartan	Métoprolol	Torasémide	Chlortalidone
Imidapril	Valsartan	Cartéolol	Pirétanide	
Quinapril	Olmésartan	Nadolol		
Ramipril		Penbutolol		
Trandolapril		Pindolol		
		Propanolol		
		Sotalol		
		Timolol		

Tableau 25 : Médicaments antihypertenseurs dont les effets sont réduits par les AINS (d'après Gómez-Moreno *et al.*, 2009)

Les AINS sont contre-indiqués en association avec des antivitamines K tels que la warfarine (coumadine®), l'acénocoumarol (sintrom®) et le fluindione (previscan®). En effet, le risque est de voir une augmentation de l'INR et du risque hémorragique (Malthiéry *et al.*, 2016).

Ensuite, le méthotrexate est un médicament administré pour le traitement du cancer, du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde. Lorsqu'il est associé à des AINS, la clairance rénale du méthotrexate diminue pouvant engendrer une toxicité. Parmi les AINS ayant une indication en odontologie et qui sont impliqués dans cette interaction on retrouve : le kétoprofène, le naproxène et l'ibuprofène. Dans les cas les plus sévères cette interaction peut mener à une insuffisance rénale et une pancytopenie. C'est pourquoi, il n'est pas recommandé d'associer ces médicaments ensemble en particulier chez les patients recevant de fortes doses de méthotrexate (> à 20mg par semaine) dans le cadre du traitement d'un cancer.

Dans la situation où un patient est traité par carbonate de lithium (antipsychotique), il est conseillé s'il doit être associé à des AINS de les prescrire sur une courte durée (situation recommandée dans le domaine odontologique) et en particulier lorsqu'il s'agit de personnes âgées. En effet, il a été constaté que les AINS augmentent les concentrations de lithium dans le sérum pouvant entraîner une toxicité.

Des cas isolés d'hypoglycémie ont été détecté chez des patients prenant en combinaison de l'ibuprofène et du glimépiride (utilisé dans le traitement du diabète non insulino-dépendant) (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

Les AINS sont contre-indiqués lorsqu'ils sont associés à un traitement par mifamurtide (indiqué dans le traitement du cancer des os). En particulier lorsque les doses d'AINS sont élevées car il y a un risque de moindre efficacité du traitement.

Plusieurs précautions d'emploi doivent être mises en place lors d'associations médicamenteuses avec les AINS notamment avec :

- Ciclosporine ;
- Cobimétinib ;
- Déférasirox ;
- Glucocorticoïdes ;
- Tracrolimus ;
- Ténofovir (ANSM, 2020).

Molécules	Niveau de contrainte	Association
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Contre-indication	Mifamurtide
	Association déconseillée	Autres AINS
		Acide acétylsalicylique
		Anticoagulants oraux
		Héparines (doses curatives ou sujets âgés)
		Lithium
		Méthotrexate pour des doses > à 20mg par semaine
		Nicorandil
		Pemetrexed (si fonction rénale faible ou modérée)
	Précaution d'emploi	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
		Ciclosporine
		Cobimétinib
		Diurétiques
		Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Tacrolimus
		Tenofovir disoproxil
	A prendre en compte	Antiagrégants plaquettaires
		Bêta-bloquants
		Deferasirox
		Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)
		Héparines (doses préventives)
		Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
		Médicaments adrénergiques-sérotoninergiques

Tableau 26 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment prescrits en odontologie (d'après : ANSM, 2020)

3.2.4 Interactions médicamenteuses et antifongiques

Dans cette sous-partie, nous allons traiter les interactions médicamenteuses concernant les antifongiques couramment prescrits en odontologie. Les antifongiques sont indiqués en médecine bucco-dentaire dans le traitement des mycoses et des candidoses buccales (Baranger et Nguyen, 2006). Si celle-ci est localisée le traitement antifongique sera topique pour que la molécule antifongique soit en contact directe et prolongée avec le champignon. A l'inverse, un traitement antifongique par voie systémique est indiqué lorsque la candidose possède plusieurs localisations (Casamajor et Descroix, 2009).

DCI	Nom commercial	Emballage commercial
Amphotéricine B	Fungizone®	
Nystatine	Mycostatine®	
Miconazole	Daktarin®	
Fluconazole	Triflucan®	
Itraconazole	Sporanox®	

Tableau 27 : Principaux noms commerciaux des antifongiques couramment prescrits en odontologie (d'après Sarzacq, 2016 et google.fr)

Plusieurs interactions médicamenteuses lors de prises concomitantes de statines et d'azolés ont été rapportés. Les plus fréquentes sont celles entre l'itraconazole et la lovastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine. Des cas de rhabdomyolyse sont également cités lors d'association de fluconazole et simvastatine (Dawoud *et al.*, 2014).

Concernant, les interactions avec les médicaments hématologiques lorsque le clopidogrel est associé à des antifongiques azolés son efficacité est réduite car les enzymes hépatiques du cytochrome P450 qui convertissent le clopidogrel en forme active sont inhibées (Dawoud *et al.*, 2014).

L'itraconazole et le kétoconazole sont contre-indiqués avec le dabigatran car sa concentration plasmatique est fortement augmentée majorant le risque hémorragique. De plus, le kétoconazole est contre-indiqué avec le névirapine (utilisé contre le virus de l'immunodéficience humaine) (ANSM, 2020).

De plus, le miconazole est contre-indiqué avec les antivitamines k tels que la warfarine (coumadine®), l'acénocoumarol (sintrom®) et le fluindione (previscan®) car il augmente les taux de ces antivitamines k avec pour conséquence une augmentation de l'INR et du risque hémorragique.

Le miconazole est également contre-indiqué avec la colchicine (utilisé dans le traitement de la goutte) car celui-ci augmente les effets indésirables de celle-ci à savoir une toxicité digestive et rénale. De même, le miconazole est contre-indiqué avec le pimozide (antipsychotique) car leur association présente un risque de torsades en pointes. Il s'agit d'une tachycardie ventriculaire survenant chez le patient présentant un risque d'allongement pathologique de l'intervalle QT provoquant malaise et syncope.

Enfin, les sulfamides hypoglycémifiants sont contre-indiqués en association avec le miconazole car il engendre un risque accru d'augmenter les hypoglycémies (Malthiéry *et al.*, 2016).

Ensuite, le tacrolimus est un immunosuppresseur prescrit lors de greffe d'organe. Il possède de nombreuses interactions médicamenteuses dont une avec le fluconazole qui inhibe le CYP3A4 responsable de la métabolisation du tacrolimus. Leur association engendre l'augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus et par conséquence une hausse de sa toxicité. Il faut souligner que les conséquences de cette interaction apparaissent chez des patients qui ont une fonction rénale altérée (Gaïes *et al.*, 2011).

Les antifongiques : kétoconazole et l'itraconazole entraînent une accumulation de la terféfadine (médicament antihistaminique) et de son métabolite la fexofénadine. On

observe des modifications de l'électrocardiogramme notamment un allongement des intervalles QT lors de cette interaction.

Lorsque le midazolam (benzodiazépine utilisé en tant que sédatif) est associé à un inhibiteur du CYP3A4 comme le sont le kétoconazole et l'itraconazole sa concentration sanguine est augmentée entraînant des effets néfastes notamment une dépression profonde du système nerveux central.

Différentes associations médicamenteuses avec l'itraconazole sont déconseillées parmi lesquelles, on retrouve :

- Buspirone (anxiolytique) ;
- Busulfan ;
- Immunosuppresseurs ;
- Les inducteurs enzymatiques ;
- Trabectédine.

D'autres associations sont déconseillées avec le kétoconazole tels que celles avec :

- Le fixadomicine ;
- Les immunosuppresseurs ;
- La lercanadipine ;
- La rifampicine.

Quant au fluconazole il est contre-indiqué avec le dompéridone (antiémétique) et le pimozide (antipsychotique) car des troubles du rythme ventriculaire et des torsades en pointes apparaissent.

Il s'agit d'un inhibiteur du CYP2C9, il est capable de provoquer une accumulation des substrats de cette isoenzyme. Parmi les substrats du CYP2C9 on retrouve :

- La warfarine (anticoagulant) ;
- La phénytoïne et la carbamazépine (anticonvulsants) ;
- Le losartan et l'irbesartan (inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II) ;
- Le glipizide, le gliburide et le tolbutamide (hyperglycémifiants) ;
- L'ibuprofène, le naproxène, et le diclofénac (anti-inflammatoire non stéroïdiens).

Il faut noter que le kétoconazole est également capable d'augmenter la concentration de carbamazépine chez les patients épileptiques (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

Le millepertuis inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 est capable de réduire l'efficacité du kétoconazole et à l'inverse le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peuvent lorsqu'ils sont associés à des antidépresseurs tricycliques augmenter leur concentration plasmatique (Lambrecht *et al.*, 2013).

La nystatine et l'amphotéricine B sont utilisés principalement sous des formes topiques tels que des crèmes, pastilles et suspensions. C'est pourquoi les interactions médicamenteuses et les effets indésirables sont minimes car ils présentent une mauvaise absorption systémique lorsqu'ils sont en contact avec la peau, les muqueuses et le tractus gastro-intestinal (Lombardi et Ouanounou 2020).

Il faut noter que de tous les agents antifongiques topiques capable de traiter la candidose buccale, la nystatine est le médicament le moins susceptible d'entraîner une interaction médicamenteuse. Toutefois, un seul rapport d'une interaction entre nystatine et warfarine a été publié c'est pourquoi il faut garder à l'esprit qu'il est possible qu'un changement puisse se produire dans le contrôle de l'anticoagulant chez les patients recevant également de la nystatine (Pemberton, 2016).

Molécules	Niveau de contrainte	Association
Miconazole	Contre-indication	Antivitamines K
		Sulfamides hypoglycémiants
	Précaution d'emploi	Phénytoïne

Tableau 28 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le miconazole (d'après : ANSM, 2020)

Molécules	Niveau de contrainte	Association
Fluconazole	Contre-indication	Domperidone
		Pimozide
	Association déconseillée	Apixaban
		Colchicine
		Halofantrine
		Ibrutinib
		Olaparib
		Oxycodone
		Rifampicine
	Rivaroxaban	
	Précaution d'emploi	Alfentanil
		Antivitamines K
		Amiodarone
		Atorvastatine
		Carbamazépine
		Immunosuppresseurs
		Midazolam
		Phénytoïne
		Névirapine
		Rifabutine
Simvastatine		
Sulfamides hypoglycémiants		
Théophylline		
Tolvaptan		
Vinca-alcaloïdes		

Tableau 29 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec le fluconazole (d'après : ANSM, 2020)

Molécules	Niveau de contrainte	Association
Itraconazole	Contre-indication	Atorvastatine
		Dabigatran
		Millepertuis
	Association déconseillée	Buspirone
		Busulfan
		Immunosuppresseurs
		Inducteurs enzymatiques
	Trabectédine	

Tableau 30 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec l'itraconazole (d'après : ANSM, 2020)

3.2.5. Interactions médicamenteuses et glucocorticoïdes

Nous allons traiter les interactions médicamenteuses avec les glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes sont utilisés en association avec des antalgiques afin de soulager les symptômes inflammatoires (œdème et trismus) ainsi que les douleurs en particulier post-opératoires. De plus, ils sont utilisés lorsque certains actes de chirurgie dentaire sont effectués comme :

- Avulsion de dent de sagesse
- Germectomie
- Greffe gingivale libre
- Chirurgie implantaire multiple, régénération osseuse guidée
- Traumatisme nerveux
- Frénectomie (Vaiarelli, 2018)

DCI	Nom commercial	Emballage commercial
Betaméthasone	Celestène®	
Dexaméthasone	Dectancyl®	
Méthylprednisolone	Medrol®	
Prednisolone	Solupred®	
Prednisone	Cortancyl®	

Tableau 31 : Principaux noms commerciaux des glucocorticoïdes prescrits couramment en odontologie (d'après Vidal, 2021 et google.fr)

Les glucocorticoïdes comme la bétaméthasone, la dexaméthasone, le méthylprednisolone, la prednisolone et la prednisone qui ont une indication en odontologie sont déconseillés en association avec l'acide acétylsalicylique. En effet, ils majorent le risque hémorragique notamment quand les doses d'acide acétylsalicylique sont supérieures à 1g par prise et/ou supérieures à 3g par jour.

De plus, leur association est également déconseillée avec le mifamurtide (utilisé dans le traitement du cancer des os) car ils risquent de diminuer l'efficacité de celui-ci (ANSM, 2020).

Enfin, les glucocorticoïdes sont contre-indiqués avec des vaccins vivants atténués car une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacodynamique se produit entraînant une diminution de l'effet du vaccin et donc une diminution de l'immunité. Cette contre-indication a lieu lorsque la posologie est supérieure à 10mg par jour d'équivalent prednisone et que la durée du traitement est d'au moins deux semaines (Malthiéry *et al.*, 2016).

Molécules	Niveau de contrainte	Association
Glucocorticoïdes	Contre-indication	Vaccins vivants atténués
	Association déconseillée	Acide acétylsalicylique (pris à des doses anti-inflammatoires)
	Précaution d'emploi	Anticoagulants oraux
		Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques
		Cobimétinib
		Inducteurs enzymatiques
		Isoniazide
	A prendre en compte	Acide acétylsalicylique (pris à des doses antalgiques)
		AINS
		Curares non dépolarisants
		Fluoroquinolones
		Héparines

Tableau 32 : Synthèse des interactions médicamenteuses avec les glucocorticoïdes (d'après : ANSM, 2020)

3.2.6. Interactions médicamenteuses et antiviraux

Enfin, nous allons traiter les interactions médicamenteuses rencontrées avec les antiviraux prescrits en odontologie. Ils sont indiqués dans le traitement de la primo-infection herpétique : la gingivo-stomatite herpétique ainsi que dans le traitement des récurrences herpétiques (HAS, 2006).

DCI	Nom commercial	Emballage commercial
Aciclovir	Zovirax®, Activir®	
Valaciclovir	Zelitrex®	

Tableau 33 : Principaux noms commerciaux des antiviraux prescrits en odontologie (d'après : Vidal, 2021 et google.fr)

L'aciclovir et le valaciclovir sont des médicaments antiviraux considérés comme néphrotoxiques c'est-à-dire ayant une toxicité rénale propre pouvant augmenter le risque de néphrotoxicité. C'est pourquoi leur association à d'autres médicaments néphrotoxiques est à prendre en compte car il y a un risque de majoration de la néphrotoxicité. Parmi les autres médicaments néphrotoxiques, on retrouve :

- La ciclosporine ;
- Le tacrolimus ;
- Les produits de contraste iodés ;
- Les aminosides ;
- Le méthotrexate à forte dose (ANSM, 2020).

3.2.7. Autres interactions médicamenteuses

- **Les aliments / boissons**

Tout d'abord, la consommation de certains aliments peut modifier l'efficacité de certains antibiotiques. L'administration concomitante d'antibiotiques avec des produits laitiers riches en calcium et magnésium doit être évitée car un complexe se crée et

l'absorption des antibiotiques est empêchée. Par exemple, quand elle est prise avec de la nourriture, l'absorption de l'azithromycine est réduite engendrant une baisse de 43% de sa biodisponibilité (Bushra *et al.*, 2011).

Ensuite, l'activité de l'enzyme acétaldéhyde déshydrogénase est inhibée par le métronidazole ce qui engendre une accumulation de celle-ci chez des patients consommant de l'alcool. Des nausées, des palpitations cardiaques et des maux de tête apparaissent. Lors d'un traitement sous métronidazole les patients ne doivent pas consommer d'alcool pendant sa durée et au moins trois jours après la fin du traitement (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

De plus, le paracétamol doit être pris à jeun pour que son action contre la douleur agisse plus vite. En effet, l'absorption du paracétamol peut être ralenti par les aliments, c'est le cas de la pectine qui quand elle est coadministrée avec du paracétamol réduit son absorption et l'apparition de ses effets.

L'enzyme CYP2E1 du cytochrome P450 métabolise le paracétamol. Un risque d'altération hépatique existe lorsque le paracétamol est pris peu de temps avant/après une consommation d'alcool. L'alcool qui en est le substrat principal augmente la concentration du CYP2E1 ce qui inhibe le paracétamol (autres substrats) et la détoxification du complexe (n-acétyl-p-benzoquinonimine) hautement hépatotoxique formé lorsque le paracétamol est métabolisé par le CYP2E1.

Il est important de souligner que l'ensemble des jus de fruits peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et cela peut se produire avec un nombre important de médicaments. C'est pour cette raison, qu'il est déconseillé de prendre des médicaments avec un jus de fruit.

Il a été constaté que lorsque le patient consommait du Coca-Cola® avec une prise concomitante d'ibuprofène l'absorption de celui-ci augmentait. C'est pourquoi la dose et la fréquence d'administration d'ibuprofène doit être diminuée lorsqu'il est pris avec cette boisson (Bushra *et al.*, 2011).

De plus, le risque hémorragique est augmenté lors d'une consommation combinée d'alcool et d'AINS. La muqueuse gastrique est endommagée par les deux (en particulier par l'acide acétylsalicylique) entraînant des ulcères et des lésions gastroduodénales. C'est pourquoi il est conseillé d'espacer de 12 heures la prise d'alcool et d'AINS (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

- **Les anesthésiques locaux**

Les vasoconstricteurs adrénérgiques sont couramment utilisés en odontologie, l'adrénaline étant le plus utilisé. Il est utilisé en association avec des anesthésiques locaux pour éliminer la douleur. Il a des effets plus rapides et plus courts que la noradrénaline.

Une interaction médicamenteuse entre vasoconstricteurs et antidépresseurs tricycliques a été détecté produisant une hausse significative de la pression artérielle systolique et une dysrythmie. Il est recommandé d'utiliser un tiers de la dose normale utilisée chez les patients sans antidépresseurs tricycliques. Toute injection supplémentaire doit être administrée 30 minutes après pour un maximum de sécurité. La dose d'adrénaline ne doit pas excéder 3 ampoules de 1/100 000.

Concernant les bétabloquants, le chirurgien-dentiste doit être vigilant à une interaction entre le propranolol et l'adrénaline utilisé dans les anesthésiques locaux. En effet, une augmentation des pressions artérielles systoliques et diastoliques de 15-33 mmHg et 14-21 mmHg ont été montrés par des études chez des patients traités par propranolol et à qui on avait injecté une ou deux cartouches d'anesthésique local avec 1/100 000 d'adrénaline.

Une autre interaction existant lors de l'utilisation de vasoconstricteurs est celle avec la cocaïne. La cocaïne potentialise les effets adrénérgiques des vasoconstricteurs contribuant à des réponses exagérées lors de l'injection des vasoconstricteurs utilisés en odontologie pouvant aller dans les cas les plus graves jusqu'au décès du patient par arrêt cardiaque. Tout traitement dentaire nécessitant une injection d'anesthésique avec vasoconstricteurs doit être réalisé 48 heures après la dernière prise de cocaïne à cause des risques d'agitation, d'hypertension et d'arythmie cardiaque.

Enfin, chez un patient traité par digoxine (utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de certaines tachycardies), l'utilisation de vasoconstricteurs doit se faire avec prudence et de façon limitée sans excéder 0,20mg. Une dose excessive d'adrénaline peut induire un phénomène d'arythmie (Gómez-Moreno *et al.*, 2009).

- **Les dispositifs médicaux**

Un grand nombre de dispositifs médicaux sont utilisés au sein des cabinets dentaires. Lors d'un traitement endodontique l'irrigation canalaire s'effectue avec de l'hypochlorite de sodium. Plusieurs associations sont envisagées avec celui-ci notamment avec de la chlorhexidine pour augmenter leurs effets respectifs. Néanmoins, des précipités colorés inactifs potentiellement carcinogènes se forment lors de cette association. C'est pourquoi, il est capital de rincer le canal après utilisation de la chlorhexidine avec de l'eau stérile ou de l'alcool et de le sécher avec des pointes de papier. On retrouve la formation de précipités également lorsque de la chlorhexidine est associée à de l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique). Ces précipités colorés peuvent altérer la coloration dentaire, la perméabilité dentinaire et la diffusion de la médication intracanaire. L'étanchéité de l'obturation canalaire peut être compromise (Aribal, 2020).

- **Les compléments alimentaires / traitement homéopathique**

Tout d'abord, les compléments alimentaires sont des produits ayant pour but de compléter le régime alimentaire. Ils comprennent des vitamines, des minéraux, des herbes et des plantes. Les compléments alimentaires peuvent être commercialisés sous différentes formes : gélules, comprimés, pastilles, sachets de poudre ou pilules... Deux études Inca (individuelle nationale des consommations alimentaires) ont été mené en 2006-2007 et 2014-2015 sur la consommation de compléments alimentaires en France. Les résultats ont montré que la consommation de compléments alimentaires a doublé entre les deux études : 22% des adultes consomment des compléments alimentaires. Ainsi, les praticiens peuvent être confrontés à des traitements par compléments alimentaires utilisés par leurs patients. C'est pourquoi il est important de connaître les interactions qui peuvent impacter les traitements prescrits (ANSES, 2021).

Parmi les compléments alimentaires les répandus, on retrouve :

- Ginkgo (utilisé dans le traitement de la démence sénile et des troubles liés à des problèmes de circulation sanguine) ;

- Huile d'onagre (utilisé contre les signes du vieillissement cutané) ;
- Le millepertuis (plantes utilisées dans le traitement des états dépressifs transitoires, légers à modérés) ;
- La valériane (plantes utilisées pour agir contre les troubles du sommeil) ;
- Les compléments alimentaires contenant du calcium.

Le ginkgo peut interagir avec l'aspirine en inhibant l'agrégation plaquettaire ayant pour conséquence une diminution de la coagulation sanguine et une augmentation du risque hémorragique lors d'une association. On retrouve la même interaction lorsque le ginkgo est pris en association avec de l'ibuprofène.

Ensuite, l'huile d'onagre pourrait avoir un effet anticoagulant qui s'additionne à celui de l'aspirine et de l'ibuprofène lorsqu'ils sont administrés en association.

Certains médicaments à base de plantes comme le dong quai (herbes médicinales utilisées pour le traitement de la ménopause), l'ail, le ginkgo biloba et le ginseng ont des effets antiplaquettaires et leurs associations avec des AINS doivent être évitées.

Plusieurs interactions avec le millepertuis sont détectées. En effet, pris de façon concomitante il peut interagir avec différents antibiotiques utilisés en odontologie comme la clarithromycine, la clindamycine, la doxycycline. Le millepertuis peut empêcher l'absorption de ces antibiotiques et par conséquent réduire leurs efficacités. De plus, des interactions avec des anti-inflammatoires existent également comme la dexaméthasone, l'ibuprofène, la prednisone. L'utilisation concomitante avec le millepertuis peut augmenter les réactions de photosensibilités (réactions à l'action des rayons lumineux) et induire le métabolisme de ces médicaments et ainsi réduire leurs efficacités.

Enfin, une interaction avec la codéine peut se produire et avoir pour résultante une augmentation du temps de sommeil et de l'effet analgésique.

Ensuite, la valériane ou le kava (utilisées pour traiter l'anxiété) si ils sont pris de façon concomitante avec de la codéine ou du tramadol peuvent accroître leurs effets thérapeutiques et indésirables.

Pour finir, une interaction entre les compléments alimentaires riche en calcium et la doxycycline existe. En effet, le calcium peut empêcher l'absorption de ce médicament et ainsi réduire ses effets thérapeutiques (Donaldson et Touger-Decker, 2013).

Le calcium, le fer et le zinc diminuent l'absorption digestive des cyclines dont la doxycycline lorsque ces molécules sont associées ensemble (ANSM, 2020).

Au même titre que les compléments alimentaires, le chirurgien-dentiste peut être confronté à des patients prenant des traitements homéopathiques. Il peut même être amené à en prescrire. C'est pourquoi, il est important de signaler que la plupart des traitements homéopathiques sont inhibés par l'utilisation simultanée de menthol pouvant être présent dans de nombreux dentifrices. Certaines marques proposent actuellement des dentifrices sans menthol. De plus, la camomille, la verveine et le camphre sont également des inhibiteurs pour les traitements homéopathiques (Egloff *et al.*, 2015).



Figure 4 : Exemple de dentifrices sans menthol (d'après : google.fr)

3.2.8. Discussion, mesures préventives et conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses

Dans la pratique dentaire, peu de rapports de cas d'interactions médicamenteuses ont été publiés. Il semblerait qu'un certain nombre des interactions existantes ne présentent pas de problèmes cliniques urgents. Pour le chirurgien-dentiste, les interactions ne sont pas toujours faciles à interpréter comme des interactions médicamenteuses car elles peuvent suivre une évolution silencieuse notamment chez les jeunes patients. Cependant, un nombre faible de rapport de cas évoque une très faible incidence d'interactions médicamenteuses dans le domaine de l'odontologie.

Lors d'une prescription, le chirurgien-dentiste devra effectuer un choix judicieux sur les agents thérapeutiques à administrer pour éviter des interactions indésirables entre les différents médicaments pris par le patient. Lors de l'anamnèse, le plus d'informations possible doivent être récoltées sur l'état de santé physique et mental du patient.

L'historique médicamenteux du patient permettra d'obtenir tous les médicaments que le patient consomme. Il faut également rechercher tout abus éventuel de substance ainsi que tout traitement à base de plantes ou homéopathiques et les traitements sans ordonnance en vente libre. Afin d'établir une relation de confiance, le chirurgien-dentiste doit indiquer au patient que les informations recueillies sont confidentielles et qu'elles sont la base pour un traitement dentaire sûr. De plus, il faut anticiper toute interaction médicamenteuse lorsque plusieurs médicaments sont administrés en même temps (Lambrecht *et al.*, 2013).

Enfin, la bonne compréhension des enjeux de son traitement et des conditions d'administration de ses médicaments par le patient est essentielle. Lorsque le cas est complexe, le chirurgien-dentiste peut être épaulé par d'autres professionnels de santé tels que le médecin généraliste, médecins spécialistes, pharmaciens ou encore pharmacologue.

D'autres outils peuvent être utiles au praticien pour prévenir les interactions médicamenteuses :

- Le suivi thérapeutique pharmacologique qui permet de suivre et d'adapter les concentrations sanguines des médicaments à marge thérapeutique étroite. Il est accessible dans les laboratoires de tous les centres hospitaliers et universitaires de France.
- Les centres régionaux de pharmacovigilance qui reçoivent toutes les déclarations d'effets indésirables constatées par les professionnels de santé. Ils garantissent une évaluation de la sécurité des médicaments et servent à éclairer leurs données de sécurité.

Le résumé des caractéristiques du produit qui est un document qui regroupe les indications thérapeutiques, les contre-indications, les modalités d'utilisation et les effets indésirables d'un médicament (Egloff *et al.* 2015).

De plus, tout effet indésirable ou toute interaction médicamenteuse suspecté d'être causé par un médicament doit être déclaré immédiatement par le professionnel de santé au centre régional de pharmacovigilance.

Les produits suspectés responsable d'effet indésirable ou d'interaction médicamenteuse qui peuvent être déclaré au CRPV sont :

- Les médicaments et produits ayant une autorisation de mise sur le marché

- Les médicaments ayant l'autorisation d'accès précoce ou compassionnel
- Les médicaments homéopathiques
- Les médicaments traditionnels à base de plantes
- Les médicaments dérivés du sang et d'origine humaine (Réseaux français des centres régionaux de pharmacovigilance, 2012)

4. Synthèse des résultats sous forme de tableaux récapitulatifs

4.1. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les antibiotiques

4.1.1. Amoxicilline / amoxicilline + acide clavulanique

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indications	Effet de l'interaction	Niveau de contrainte
Amoxicilline (Clamoxy®)	Méthotrexate (Novatrex®, Imeth®)	Oncologie Rhumatologie Dermatologie	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.	Association déconseillée
	Allopurinol (Zyloric®)	Antigoutteux	Risque de réactions cutanées	A prendre en compte
	Mycophenolate Mofetil (Cellcept®)	Prévention des rejets aigus lors d'allogreffe cardiaque, rénale et hépatique	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'un tiers avec risque de baisse d'efficacité	A prendre en compte

Tableau 34 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec l'amoxicilline (d'après : ANSM, 2020)

4.1.2. Clindamycine

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet de l'interaction	Niveau de contrainte
Clindamycine (Dalacine®)	Antivitamines K (Coumadine®, Previscan®, Sintrom®)	Prevention des thromboses	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique	Précaution d'emploi
	Ciclosporine (Sandimun®, Néoral®)	Immunosuppresseur	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur	Précaution d'emploi
	Tacrolimus (Prograf®)	Immunosuppresseur	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur	Précaution d'emploi

Tableau 35 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la clindamycine (d'après : ANSM, 2020)

4.1.3. Clarithromycine, spiramycine et azithromycine

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet de l'interaction	Niveau de contrainte
Clarithromycine (Zeclar®)	Fidaxomicine (Difclir®)	Antibiotique	Augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine	Association déconseillée
	Immunosuppresseurs		Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseurs	Association déconseillée
Précaution d'emploi				
Atazanavir (Reyataz®), inhibiteurs de la protéases boostés par Ritonavir, Atorvastatine (Tahor®), pravastatine (Elisor®, Vasten®), carbamazépine (Tégrétol®), Répaglinid (Novonorm®), sulfamides hypoglycémiants, rifabutiine (Ansatipine®), rifampicine (Rifadine®), talazoparib (Talzena®)				
A prendre en compte				
Etravirine (Intelence®), linezolide (Zyvoxid®), théophylline (Theostat®), venlafaxine (Effexor®)				

Tableau 36 : Récapitulatif des principales interactions médicamenteuses avec la clarithromycine (d'après ANSM, 2020)

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet de l'interaction	Niveau de contrainte
Spiramycine (Rovamycine®)	Lévodopa (Sinemet®)	Antiparkinsonien	Si association avec la carbidopa, inhibition de l'absorption de celle-ci et diminution des concentrations plasmatiques de levodopa.	Précaution d'emploi

Tableau 37 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la spiramycine (d'après ANSM, 2020)

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet de l'interaction	Niveau de contrainte
Azithromycine (Zithromax®)	Atorvastatine (Tahor®), Simvastatine (Zocor®, Lodales®)	Hypolipémiant	Risque d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse	Précaution d'emploi
	Ciclosporine (Sandimun®, Néoral®)	Immunosuppresseurs	Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatinémie	Précaution d'emploi
	Ivabradine (Procoralan®)	Antiangoreux	Risque de troubles ventriculaires et d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine	Précaution d'emploi
	Substances susceptibles de donner des torsades en pointes		Risque de troubles du rythme ventriculaire	Précaution d'emploi

Tableau 38 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec l'azithromycine (d'après ANSM, 2020)

4.1.4. Métronidazole

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Métronidazole (Flagyl®)	Busulfan (Myleran®)	Anticancéreux	Augmentation des concentrations de busulfan.	Association déconseillée
	Disulfirame (Esperal®)	Sevrage alcoolique	Risque de psychose aiguë ou d'état confusionnel.	Association déconseillée
	Lithium (Téralithe®)	Traitement de l'humeur et des psychoses	Augmentation de la lithémie.	Précaution d'emploi
	Rifampicine (Rifadine®)	Antibiotique	Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole	Précaution d'emploi
	Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	Antiépileptiques	Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole	Précaution d'emploi

Tableau 39 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le métronidazole (d'après ANSM, 2020)

4.1.5. Doxycycline

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Doxycycline (Doxy Granudoxy®)	Rétinoïdes et vitamines A (Soriatane®, Toctino®, Curacne®, Contracne®, Acnetrait®, Procuta®)	Traitement du psoriasis et de l'eczéma chronique	Risque d'hypertension intracrânienne	Contre-indication
	Calcium, fer, zinc, strontium	Carences	Diminution de l'absorption digestive des cyclines, du strontium et du fer.	Précaution d'emploi
	Antivitamines K (Coumadine®, Previscan®, Sintrom®)	Prevention des thromboses	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique	Précaution d'emploi
	Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	Antiépileptiques	Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline	Précaution d'emploi

Tableau 40 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la doxycycline (d'après ANSM, 2020)

4.2. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les antalgiques

4.2.1. Paracétamol

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®)	Antivitamines K (Coumadine®, Previscan®, Sintrom®)	Prevention des thromboses	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique	Précaution d'emploi

Tableau 41 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le paracétamol (d'après ANSM, 2020)

4.2.2. Codéine et tramadol

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Codéine	Bupropion (Zyban®), duloxétine (Cymbalta®), fluoxétine (Prozac®), paroxétine (Deroxat®)	Antidépresseurs	Diminution de l'efficacité de la codéine.	Association déconseillée
	Cinacalcet (Mimpara®)	Inhibiteur de la parathormone	Diminution de l'efficacité de la codéine.	Association déconseillée
	Quinidine (Quinimax®)	Antipaludique	Diminution de l'efficacité de la codéine.	Association déconseillée
	Terbinafine (Lamisil®)	Antifongique	Diminution de l'efficacité de la codéine.	Association déconseillée
	Morphiniques agonistes-antagonistes		Diminution de l'effet antalgique.	Association déconseillée
	Alcool		Majoration de l'effet sédatif.	Association déconseillée

Tableau 42 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la codéine (d'après ANSM, 2020)

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Tramadol	IMAO irréversibles (Marsilid®, Moclamine®)	Antidépresseurs	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.	Contre-indication
	Bupropion (Zyban®), duloxétine (Cymbalta®), fluoxétine (Prozac®), paroxétine (Deroxat®)	Antidépresseurs	Diminution de l'efficacité du tramadol.	Association déconseillée
	Cinacalcet (Mimpara®)	Inhibiteur de la parathormone	Diminution de l'efficacité du tramadol.	Association déconseillée
	Quinidine (Quinimax®)	Antipaludique	Diminution de l'efficacité du tramadol.	Association déconseillée
	Terbinafine (Lamisil®)	Antifongique	Diminution de l'efficacité du tramadol.	Association déconseillée
	Morphiniques agonistes-antagonistes		Diminution de l'effet antalgique.	Association déconseillée
	Alcool		Majoration de l'effet sédatif.	Association déconseillée

A prendre en compte

Anticoagulants oraux, IMAO-B, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ondansetron, venlafaxine (Effexor®)

Tableau 43 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le tramadol (d'après ANSM, 2020)

4.3. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les AINS

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Acide méfénamique (Ponstyl®),	Mifamurtide (Mepact®)	Cancer des os	Risque de moindre efficacité du mifamurtide	Contre-indication
Acide niflumique (Nifluril®),	Autres AINS	Anti-inflammatoire	Risque d'ulcération et d'hémorragie digestive.	Association déconseillée
Ibuprofène (Advil®),	Acide acétylsalicylique (Aspirine®)	Antiagrégant plaquettaire	Risque d'ulcération et d'hémorragie digestive.	Association déconseillée à des doses anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques.
Acide tiaprofénique (Surgam®),	Anticoagulants oraux (Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®, Coumadine®...)	Anticoagulants	Augmentation du risque hémorragique.	Association déconseillée
Fénoprophène (Nalgésic®),	Héparines (Calciparine®)	Anticoagulants	Augmentation du risque hémorragique.	Association déconseillée à doses curatives et pour des sujets âgés)
Kétoprofène (Toprec®),	Lithium (Téralithe®)	Traitement de l'humeur et des psychoses	Augmentation de la lithémie.	Association déconseillée
Naproxène (Apranax®),	Méthotrexate (Novatrex®, Imeth®)	Oncologie Rhumatologie Dermatologie	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.	Association déconseillée Pour des doses de méthotrexate supérieures à 20mg par semaine.
Diclofénac (Voltarène®),	Nicorandil (Adancor®)	Antiangoreux	Risque d'ulcération et d'hémorragie digestive.	Association déconseillée
Nimésulide (Nexen®)	Pémétrexed (Alimta®)	Anticancéreux	Risque de toxicité du pémétrexed.	Association déconseillée Si fonction rénale faible et modérée.
Précaution d'emploi				
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ciclosporine (Neoral®), cobimétinib (Cotellic®), diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, tacrolimus (Advagraf®), ténofovir disoproxil (Viread®)				
A prendre en compte				
Antiagrégants plaquettaires, bêta-bloquants, déférasirox (Exjade®), glucocorticoïdes, héparines, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques				

Tableau 44 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les AINS (d'après ANSM, 2020)

4.4. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les antifongiques

4.4.1. Miconazole

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Miconazole (Daktarin®)	Antivitamines K (Coumadine®, Previscan®, Sintrom®)	Prevention des thromboses	Hémorragie imprévisibles	Contre-indication
	Sulfamides hypoglycémiant	Antidiabétiques	Augmentation de l'effet hypoglycémiant	Contre-indication
	Phénytoïne (Di-Hydan®)	Antiépileptique	Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne	Précaution d'emploi

Tableau 45 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le miconazole (d'après ANSM, 2020)

4.4.2. Fluconazole

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Fluconazole (Triflucan®)	Dompéridone (Motilium®, Motilyo®)	Antiémétique	Risque de trouble du rythme ventriculaire	Contre-indication
	Pimozide (Orap®)	Antipsychotique	Risque de trouble du rythme ventriculaire	Contre-indication
	Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®)	Anticoagulant oral	Augmentation des concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux	Association déconseillée
	Colchicine (Colchimax®)	Antigoutteux	Augmentation des effets indésirables de la colchicine	Association déconseillée
	Halofantrine (Halfan®)	Antipaludique	Risque de trouble du rythme ventriculaire	Association déconseillée
	Ibrutinid (Imbruvica®), Olaparib (Lynparza®)	Cancérologie	Augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib et olaparib.	Association déconseillée
	Oxycodone (Oxycontin®)	Antalgique puissant	Augmentation des effets indésirables.	Association déconseillée
	Rifampicine (Rifadine®)	Antibiotique	Diminution des concentrations plasmatiques du fluconazole	Association déconseillée
Précaution d'emploi				
Alfentanil (Rapifen®), amiodarone (Cordarone®), antivitamines K (Coumadine®, Previscan®, Sintrom®), atorvastatine (Tahor®), carbamazépine (Tégréto®), immunosuppresseurs, midazolam (Hypnovel®), névirapine (Viramune®), phénytoïne (Di-Hydan®), rifabutine (Ansatipine®), simvastatine (Zocor®, Lodaless®), sulfamides hypoglycémifiants, théophylline (Theostat®), tolvaptan (Jinarc®), vinca-alcaloïdes cytotoxiques				
A prendre en compte				
Losartan (Cozaar®)				

Tableau 46 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le fluconazole (d'après ANSM, 2020)

4.4.3. Itraconazole

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Itraconazole (Sporanox®)	Atorvastatine (Tahor®)	Hypolipémiant	Risque d'effets indésirables	Contre-indication
	Dabigatran (Pradaxa®)	Anticoagulant oral	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran et risque de saignement.	Contre-indication
	Millepertuis	Phytothérapie	Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole	Contre-indication
	Buspirone (Buspar®)	Anxiolytique	Augmentation des concentrations plasmatiques de buspirone	Association déconseillée
	Busulfan (Myleran®), Trabectédine (Yondelis®)	Anticancéreux	Augmentation des concentrations de busulfan et trabectédine	Association déconseillée
	Immunosuppresseurs		Augmentation des concentrations d'immunosuppresseurs	Association déconseillée
	Inducteurs enzymatiques		Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole	Association déconseillée
Précaution d'emploi				
Afatinib (Giotrif®), buprénorphine (Subutex®), digoxine, édoxaban (lixiana), elvitégravir (Stribild®), hydroquinidine (Serecor®), inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, nintédanib (Ofev®), quinidine (Quinimax®), talazoparib (Talzenna®), ténofovir alafénamide (Vemlidy®)				
A prendre en compte				
Antisécrétoires antihistaminiques H2, antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons, aprépitant (Emend®), salmétérol (Serevent®), venlafaxine (Effexor®)				

Tableau 47 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec l'itraconazole (d'après ANSM, 2020)

4.5. Tableaux récapitulatifs des interactions médicamenteuses avec les glucocorticoïdes

DCI (exemple de spécialité)	DCI (exemple de spécialité)	Indication	Effet des interactions	Niveau de contrainte
Betaméthasone (Celestène®),	Vaccins vivants atténués		Diminution de l'effet du vaccin	Contre-indication pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie
Dexaméthasone (Dectancyl®), Méthylprednisolone (Medrol®), Prednisolone (Solupred®), Prednisone (Cortancyl®)	Acide acétylsalicylique (Aspirine®)	Antiagrégant plaquettaire	Augmentation du risque hémorragique	Association déconseillée pour des doses anti-inflammatoires
Précaution d'emploi				
Anticoagulants oraux, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, cobimétinib (Cotellic®), Isoniazide (Rimifon®), inducteurs enzymatiques				
A prendre en compte				
AINS, fluoroquinolones, héparines,				

Tableau 48 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les glucocorticoïdes (d'après ANSM, 2020)

5. Conclusion

Les antibiotiques, les antalgiques (pallier I et II), les anti-inflammatoires, les antifongiques, les antiviraux et les anesthésiques locaux sont autant de molécules que l'on peut prescrire chez l'adulte en chirurgie dentaire et qui ont des interactions médicamenteuses.

Par exemple, parmi les antibiotiques, la clarithromycine est contre-indiquée avec de nombreux médicaments. L'amphotéricine B ou la nystatine présentent moins d'effets indésirables que les antifongiques azolés. Un risque d'atteinte hépatique existe avec l'utilisation de paracétamol, un risque de syndrome sérotoninergique avec le tramadol, un risque d'hyperglycémie et d'agitation avec les corticoïdes et un risque d'hémorragie digestive et intestinale avec les AINS (Bondon-Guitton et Cousty, 2017).

Certaines molécules sont à privilégier pour chaque classe thérapeutique du fait de leurs interactions médicamenteuses et contre-indications moins importantes.

Quand nous sommes face à des patients âgés, polymédicamentés, fragiles ou polyopathologiques, il est important de prendre en compte le risque de survenue d'une interaction médicamenteuse avant de réaliser tout acte ou toute prescription médicale.

Une anamnèse détaillée permet d'obtenir le plus d'informations possibles sur l'état de santé du patient, son historique médicamenteux. Tous médicaments, tout abus éventuel de substances, tout traitement à base de plantes ou homéopathiques doivent être transcrits dans le dossier du patient.

En cas de doute sur l'association de molécules entre elles, le chirurgien-dentiste peut prendre contact avec le médecin traitant du patient pour obtenir un avis.

Rappelons que toute interaction médicamenteuse suspectée doit être déclarée par le chirurgien-dentiste au centre régional de pharmacovigilance.

Dans la pratique dentaire, peu de rapports de cas d'interactions médicamenteuses ont été publiés. Pour le chirurgien-dentiste, les interactions ne sont pas toujours faciles à interpréter comme des interactions médicamenteuses car elles peuvent suivre une évolution silencieuse notamment chez les jeunes patients. Cependant, un nombre faible de rapport de cas évoque une très faible incidence d'interactions médicamenteuses dans le domaine de l'odontologie.

Enfin, nous souhaitons ouvrir la suite de notre réflexion sur le fait que d'ici 2030, la population des plus de 65 ans représentera 20% de la population totale. Par rapport à aujourd'hui, le groupe des plus de 85 ans va doubler. La probabilité qu'une interaction médicamenteuse se produise augmentera encore dans le futur en médecine bucco-dentaire car l'augmentation du nombre de maladies chroniques, la consommation multiple de médicaments et les changements physiologiques au cours de la vieillesse sont autant de facteurs qui y contribueront (Lambrecht *et al.*, 2013).

6. Bibliographie

1. Amel A, Hocine G, Karim B, Meriem B. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique: des mécanismes à l'importance clinique. *Batna J Med Sci.* 2014 ; 1(2) : 85-95.
2. Aribal V. L'utilisation de la chlorhexidine en endodontie : revue systématique des études cliniques [Thèse d'exercice]. [Bordeaux] : Université de Bordeaux. Faculté d'Odontologie ; 2020. 75 p.
3. Association Dentaire Française. Risques médicaux : guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris : Association Dentaire Française ; 2013. 135 p.
4. Baranger P-L, Nguyen J-F. Les antifongiques en odontostomatologie. *Real Clin.* 2006 ; 17(1) : 55-63.
5. Ben Yahya I. Thérapeutiques anti-infectieuses : antibiotiques, antifongiques, antiviraux. *EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale.* 2013 ; 8(1) : 1-11.
6. Benjelloun L, Chami B, El Wady W. Utilisation péri-opératoire des corticoïdes en chirurgie buccale. *Actual Odontostomatol.* 2015 ; (271) : 30-6.
7. Bondon-Guitton E, Cousty S. Effets indésirables et interactions médicamenteuses d'intérêt en odontologie. *Real Clin.* 2017 ; 28(4) : 237-241.
8. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-Drug Interactions. *Oman Med J.* 2011; 26(2): 77-83.
9. Casamajor P, Descroix V. La prescription ciblée en odontologie. Paris : Édition CDP ; 2009. 279 p.
10. Chaabna M, Aissa L, Debbah F, Taleb N. Physico-chemical incompatibilities. *Batna J Med Sci BJMS.* 2014; 1(2): 107-10.
11. Daoudi MA. Interactions médicamenteuses des grandes classes thérapeutiques et exemples de cas cliniques [Thèse d'exercice]. [Rabat] : Université Mohammed V. Faculté de médecine et de pharmacie ; 2018. 122 p
12. Dawoud BES, Roberts A, Yates JM. Drug interactions in general dental practice-- considerations for the dental practitioner. *Br Dent J.* 2014; 216(1): 15-23.
13. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *Can Med Assoc J.* 2007; 177(4): 347-51.
14. Donaldson M, Touger-Decker R. Dietary supplement interactions with medications used commonly in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2013; 144(7): 787-94.
15. Egloff C, Scala-Bertola J, Pape E, Camelot F, Clément C, Yasukawa K. Les

- interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire. *Inf Dent*. 2015 ; (25) : 50-60.
16. Fournier J-P, Sommet A, Durrieu G, Poutrain J-C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014; 28(2): 230-5.
 17. Gaïes E, Salouage I, Sahnoun R, Trabelsi S, Jebabli N, Lakhal M, Klouz A. Interaction médicamenteuse entre des antifongiques azolés et le tacrolimus chez quatre greffés rénaux. *J Mycol Med*. 2011 ; 21(1) : 46-50.
 18. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(2): 81-89.
 19. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado J-L. Pharmacological interactions of anti-microbial agents in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(3): 123-128.
 20. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of vasoconstrictors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(1): 20-7.
 21. Hersh EV, Moore PA. Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontol* 2000. 2008; 46(1): 109-42.
 22. Hocine G, Amel A. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique. *Batna J Med Sci*. 2014 ; 1(2) : 96-99.
 23. Hodel M, Genné D. Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires. *Rev Med Suisse*. 2009; 5: 1979-84.
 24. Lambrecht JT, Greuter C, Surber C. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. *Ann Maxillofac Surg*. 2013; 3(2): 160-6.
 25. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, Beretz L, Vinzio S. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Méd Interne*. 2010 ; 31(2) : 170-9.
 26. Lombardi A, Ouanounou A. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020; 130(5): 533-46.
 27. Malthiéry È, Clarivet B, Fauroux M-A, Hillaire-Buys D, Torres J-H. Prescription en odontologie : le point sur les interactions médicamenteuses. *Med Buccale Chir*

- Buccale. 2016 ; 22(3) : 207-14.
28. Molimard M, Perrot S. Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses. Paris : Éditions MED-LINE ; 2020. 470 p.
29. Ouanounou A, Ng K, Chaban P. Adverse drug reactions in dentistry. *Int Dent J*. 2020; 70(2): 79-84.
30. Pemberton MN. Nystatin and miconazole: pharmacological and clinical evidence regarding interactions with warfarin. *Oral Dis*. 2016; 22(8): 761-5.
31. Samson J, Descroix V, Torres J-H, Blanchard P, Bouldouyre M-A, Bouldouyre M-A, et coll. Recommandations pour la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale chez l'adulte. *MBCB, Méd Buccale Chir Buccale*. 2008 ; 14(3) : 131-59.
32. Sarzacq M. Affections Longue Durée et médecine buccodentaire: aspects pharmacologiques [Thèse d'exercice]. [Nancy] : Université de Lorraine. Faculté d'Odontologie ; 2016. 271 p.
33. Schiefersteiner M, Bichsel D, Rücker M, Valdec S. Les antimycosiques en pratique quotidienne médico-dentaire. *Swiss Dent J*. 2019; 129(5): 406-08.
34. Sell R, Schaefer M. Prevalence and risk factors of drug-related problems identified in pharmacy-based medication reviews. *Int J Clin Pharm*. 2020; 42(2): 588-97.
35. Vaiarelli T. Les antalgiques en chirurgie dentaire [Thèse d'exercice]. [Nice] : Université Nice-Sophia Antipolis. Faculté d'Odontologie ; 2018. 69 p.

Références bibliographiques électroniques

36. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K [Internet]. 2008 [consulté le 16/09/21]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
37. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [Internet]. 2011 [consulté le 6/01/2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/04/reco-prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire-messages-cles-septembre2011.pdf>
38. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Les compléments alimentaires, nécessité d'une

- consommation éclairée [Internet]. 2021 [consulté le 19/11/2021]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-comp%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
39. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. 2013 [consulté le 24/09/21]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf
40. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020 [consulté le 10/12/2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf>
41. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Thésaurus des interactions médicamenteuses - Index des substances [Internet]. 2020 [consulté le 10/12/2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
42. Assurance maladie. Soulager la douleur avec des antalgiques [Internet]. 2021 [consulté le 24/09/2021]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-medicaments/utiliser-antalgiques>
43. Base de données publique des médicaments. Accueil [Internet]. 2020 [consulté le 12/10/2021]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
44. HAS (Haute Autorité de Santé). Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues) [Internet]. 2006 [consulté le 10/12/2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues
45. Légifrance. Code de la Santé Publique : Article R4127-204 [Internet]. 2004 [consulté le 10/12/2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913002/
46. Légifrance. Code de la Santé Publique : Article R4127-238 [Internet]. 2004 [consulté le 10/12/2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913042/

47. Légifrance. Code de la Santé Publique : Article R5132-3 [Internet]. 2020 [consulté le 10/12/2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579588/
48. RFCRPV (Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance). Qui déclare en pharmacovigilance ? [Internet]. 2012 [consulté le 6/01/2022]. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/la-pharmacovigilance/qui-peut-declarer-en-pharmacovigilance/>
49. Vidal. La base de référence sur les médicaments [Internet]. 2021 [consulté le 6/01/2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
50. Vidal. Quels médicaments contre la douleur ? [Internet]. 2021 [consulté le 6/01/2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/medicaments.html>

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	14
2. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	15
2.1. PRESENTATION	15
2.2. LES DIFFERENTS TYPES D'INTERACTION MEDICAMENTEUSE	16
2.2.1. <i>Interaction physico-chimique</i>	<i>16</i>
2.2.2. <i>Interactions pharmacocinétiques.....</i>	<i>17</i>
• Interactions médicamenteuses en phase d'absorption.....	19
• Interactions médicamenteuses en phase de distribution	20
• Interactions médicamenteuses en phase de métabolisation	21
• Interactions médicamenteuses en phase d'élimination	25
2.2.3. <i>Interactions pharmacodynamiques</i>	<i>26</i>
• Interactions par synergie d'action.....	26
• Interactions par potentialisation d'effets.....	27
• Interaction par antagonisme.....	27
2.3. LES REGLES DE PRESCRIPTION D'UN MEDICAMENT	29
2.3.1. <i>Anamnèse et questionnaire médical.....</i>	<i>29</i>
2.3.2. <i>Cadre légal d'une prescription.....</i>	<i>30</i>
2.3.3. <i>Règles de prescription en fonction de la classe thérapeutique.....</i>	<i>31</i>
• Les antibiotiques	31
• Les antalgiques.....	33
• Les anti-inflammatoires.....	34
• Les antifongiques.....	37
• Les antiviraux (HAS, 2001).....	39
3. REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN MEDECINE BUCCO-DENTAIRE	41
3.1. MATERIEL ET METHODE.....	41
3.1.1. <i>Choix des bases de données</i>	<i>41</i>
3.1.2. <i>Choix des mots-clés</i>	<i>41</i>
3.1.3. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion.....</i>	<i>41</i>
3.2. RESULTATS ET DISCUSSION SUR LES DIFFERENTES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN FONCTION DE LA CLASSE THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS	43
3.2.1. <i>Interactions médicamenteuses et antibiotiques.....</i>	<i>43</i>
• Les pénicillines : amoxicilline et amoxicilline + acide clavulanique.....	44
• Famille des lincosamides : clindamycine.....	46
• Les macrolides : clarithromycine, spiramycine, azithromycine.....	47
• Familles des imidazolés : métronidazole	52
• Les cyclines : doxycycline.....	54
3.2.2. <i>Interactions médicamenteuses et antalgiques.....</i>	<i>54</i>
• Antalgique de pallier I : paracétamol.....	55
• Antalgiques de pallier II : codéine et tramadol.....	56
3.2.3. <i>Interactions médicamenteuses et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</i>	<i>59</i>
3.2.4. <i>Interactions médicamenteuses et antifongiques.....</i>	<i>65</i>
3.2.5. <i>Interactions médicamenteuses et glucocorticoïdes.....</i>	<i>70</i>
3.2.6. <i>Interactions médicamenteuses et antiviraux</i>	<i>72</i>
3.2.7. <i>Autres interactions médicamenteuses.....</i>	<i>72</i>
• Les aliments / boissons.....	72
• Les anesthésiques locaux.....	74
• Les dispositifs médicaux.....	75
• Les compléments alimentaires / traitement homéopathique.....	75
3.2.8. <i>Discussion, mesures préventives et conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses</i>	<i>77</i>

4. SYNTHÈSE DES RESULTATS SOUS FORME DE TABLEAUX RECAPITULATIFS.....	80
4.1. TABLEAUX RECAPITULATIFS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES ANTIBIOTIQUES	80
4.1.1. <i>Amoxicilline / amoxicilline + acide clavulanique</i>	80
4.1.2. <i>Clindamycine</i>	81
4.1.3. <i>Clarithromycine, spiramycine et azithromycine</i>	82
4.1.4. <i>Métronidazole</i>	85
4.1.5. <i>Doxycycline</i>	86
4.2 . TABLEAUX RECAPITULATIFS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES ANTALGIQUES....	87
4.2.1. <i>Paracétamol</i>	87
4.2.2. <i>Codéine et tramadol</i>	88
4.3 . TABLEAUX RECAPITULATIFS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES AINS.....	90
4.4. TABLEAUX RECAPITULATIFS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES ANTIFONGIQUES ..	91
4.4.1. <i>Miconazole</i>	91
4.4.2. <i>Fluconazole</i>	92
4.4.3. <i>Itraconazole</i>	93
4.5. TABLEAUX RECAPITULATIFS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES GLUCOCORTICOÏDES	94
5. CONCLUSION	95
6. BIBLIOGRAPHIE.....	97

Vu la demande du doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine sur le rapport du jury :

Président : C. BISSON – Professeur des universités
Membre du jury : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités (Co-directeur de thèse)
Membre du jury : C. EGLOFF-JURAS – Maître de conférences des universités (Co-directrice de thèse)
Membre du jury : A. BAUDET – Maître de conférences associé

le président de l'université de Lorraine autorise

Madame Gwendoline KIMPE

née à AMILLY (Loiret) le 26 septembre 1998,

à soutenir et imprimer sa thèse en vue d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire intitulée :

« LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN MÉDECINE BUCCO-DENTAIRE »

Nancy, le 29 avril 2022

N° autorisation : 12458 C

Le président de l'université de Lorraine



P. MUTZENHARDT

KIMPE Gwendoline – Les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire

Nancy 2022 : 106 pages, 4 figures, 48 tableaux

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2022

Mots-clefs :

- Drug interactions
- Dentistry

Résumé :

Une interaction médicamenteuse (IAM) concerne la modification des effets thérapeutiques d'un médicament, soit par un autre médicament, soit par une autre substance (aliments, alcool, tabac...) administrée de façon concomitante. Face à la polymédication et à l'automédication des patients, l'attention portée à la prescription médicamenteuse se doit d'être renforcée.

Au cours de ce travail, nous réaliserons un bref rappel sur les interactions médicamenteuses et les règles de prescription en médecine bucco-dentaire puis nous identifierons les IAM possibles en fonction de la classe thérapeutique des médicaments (antalgiques, anti-inflammatoires, antibiotiques et antifongiques) de prescription courante en odontologie. Ensuite, nous analyserons les mesures préventives et conduite à tenir face à une interaction médicamenteuse. Enfin, nous présenterons les résultats sous forme de tableaux récapitulatifs et d'arbre décisionnel.

Jury :

Président :	Pr Catherine BISSON
Membres :	Dr Alexandre BAUDET
Directeurs de thèse :	Dr Claire EGLOFF-JURAS
	Dr Kazutoyo YASUKAWA

Adresse de l'auteur :

Gwendoline KIMPE
3, rue de Douchy
45220 CHUELLES

