





ANTIBIOTIQUES
PIÈGES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

NOËLLE DAVOUST VICE-PRÉSIDENTE URPS PHARMACIENS BRETAGNE

PROFESSEUR ASSOCIÉ OFFICINE UNIVERSITÉ RENNES 1

Journée régionale antibiothérapie EHSP 15/11/2022

Santé publique France

LES ANTIBIOTIQUES

bien se soigner, c'est d'abord bien les utiliser

LE PHARMACIEN ET LES ATB

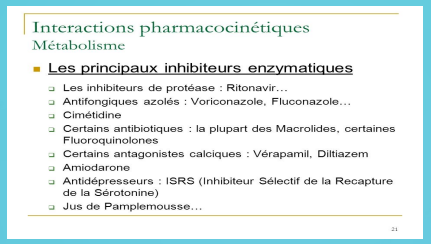
- Bonnes pratiques de dispensation des médicaments (Arrêté 28/11/2016)
- Bon usage de l'ATB , lutte contre l'antibiorésistance, lutte conte la iatrogénie
- **Se poser des questions :** l'antibiothérapie est elle justifiée? L'ATB est il le bon et la posologie et durée de traitement correctes? (Antibioclic à chaque dispensation, fiches HAS..) , interactions potentielles dans l'approche globale du patient (DP, ENS)
- **Conseils associés :** moment de prise/repas, adhésion thérapeutique, savoir parler des effets indésirables généraux et spécifiques, *fiches « antibiotiques » d'Antibio'Malin sur sante.fr, podcast « Antibiotiques », « et si on en parlait ? » du Répias, Quiz et mots croisés proposés par le service d'infectiologie de l'Hôpital Cochin…*

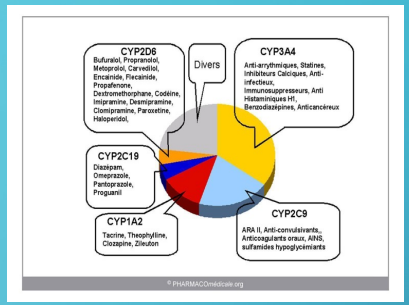
LES 4 NIVEAUX D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

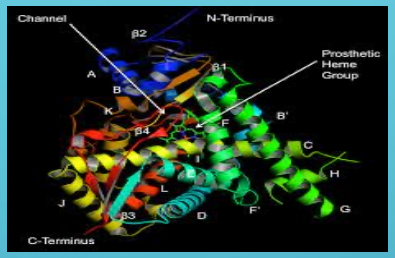
- **Association contre-indiquée** : de caractère absolu**, l'association ne doit en aucun cas être transgressée sous peine de la survenue d'un accident iatrogénique potentiellement grave.**
- **Association déconseillée (AD)** : l' **association doit être *évitée* sauf après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque et impose une surveillance étroite du patient**
- **Association nécessitant des précautions d'emploi (PE)** : cas le plus fréquent ***association possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG,..)***
- **Association à prendre en compte (PEC)** : simple signalement d'un risque potentiel à évaluer au cas par cas



- Gestion d'éventuelles interactions ?
- Des bases de données dans les Logiciels Métiers (LAD,LAP)
- Thésaurus (ANSM), Thériaque, BCB, Vidal ….
- Intervention pharmaceutique le cas échéant
- **Coopération, interpro : Intelligence collective!**

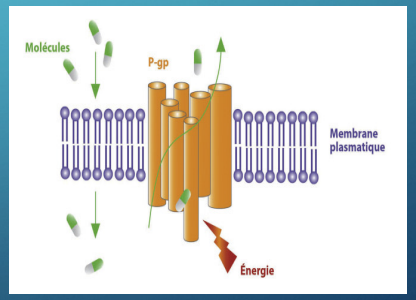












Cyt P450, Inducteurs, Inhibiteurs enzymatiques, Pgp ……

AVK ET ATB : UNE INTERACTION EN COMMUN !

- **De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des ATB .**
- ***Facteurs de risque : contexte infectieux ou inflammatoire marqué, âge et l'état général du patient.***
- **Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.**
- **Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : notamment fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole , certaines céphalosporines.**
- **CAT : Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par ATB et après son arrêt.**

MACROLIDES

(AZITHROMYCINE, CLARITHROMYCINE, ERYTHROMYCINE, JOSAMYCINE, MIDECAMYCINE, ROXITHROMYCINE, SPIRAMYCINE, TELITHROMYCINE)

PRINCIPALES INTERACTIONS

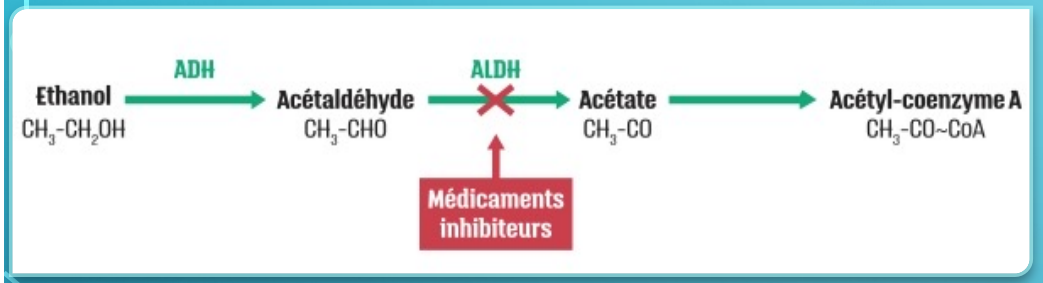
PAR INHIBITION DU CYP 3A4

- **Hormis la spiramycine**, les macrolides peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de certains médicaments, par inhibition des cytochromes **(notamment CYP 3A4 pour clarithromycine, érythromycine,télithromycine).**
- **L'association aux dérivés ergotés vasoconstricteurs (dihydroergotamine) ou à la colchicine est contre-indiquée.**
  Elle est **déconseillée avec les dérivés ergotés dopaminergiques** *(bromocriptine, cabergoline...)*
- **La clarithromycine, l'érythromycine** sont notamment **contre-indiquées avec la dompéridone, la simvastatine, et déconseillées avec les « xaban », l' alfuzosine .**
- **Spiramycine ,** *érythromicine IV* **+TORSADOGENES** (*SAUF ARSENIEUX, ANTIPARASITAIRES, NEUROLEPTIQUES, METHADONE*)**= Contre-Indication**

NITRO-IMIDAZOLÉS

PRINCIPALES INTERACTIONS

NITRO-IMIDAZOLES
EFFET ANTABUSE



Effet antabuse

EXEMPLE DE MÉDICAMENTS À EFFET ANTABUSE

DC	Spécialités	Demi-vie
Antibiotiques nitro-imidazolés		
Métronidazole	Flagyl, Birodogyl	8 à 10 heures
Secnidazole	Secnol	24 heures
Antifongiques		
Griséofulvine	Griséfuline	10 à 15 heures
Sulfamides hypoglycémiants		
Glibenclamide	Daonil Hémi-Daonil	4 à 11 heures

- **Consommation d'alcool à éviter jusqu'à 48 heures après la dernière prise de métronidazole**

Le métronidazole diminue le métabolisme des AVK (association nécessitant de renforcer les contrôles d'INR).

L'association du métronidazole au disulfirame est déconseillée (risque de bouffées délirantes).

PRISTINAMYCINE (SYNERGISTINE)(APPARENTÉS AUX MACROLIDES)

- **Association à la colchicine : Contre-indication**
- **Mécanisme : Inhibition de la P-glycoprotéine, (P-gp), protéine de transport présente dans l'entérocyte qui agit en réduisant l'absorption digestive de certains médicaments, dont la colchicine-→ augmentation de la biodisponibilité de la colchicine, et donc sa toxicité.**

PENICILLINES

***(AMOXICILLINE**, AMPICILLINE, BENETHAMINE-PENICILLINE, BENZYLPENICILLINE, CLOXACILLINE, OXACILLINE, PHENOXYMETHYLPENICILLINE, PIPERACILLINE, PIVMECILLINAM, TEMOCILLINE, TICARCILLINE)*

PRINCIPALES INTERACTIONS

- **Les pénicillines majorent la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de son élimination urinaire (association déconseillée).**
- **Le risque de réactions cutanées sous amoxicilline est accru si le patient est traité par l'allopurinol *(interaction à prendre en compte*).**

PIVMECILLINAM (APPARENTÉ AUX PÉNICILLINES)

- **Association au méthotrexate déconseillée → augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate**
- **Association avec acide valproïque déconseillée → augmentation du risque de déficit en carnitine pouvant provoquer des myopathies, hypoglycémies, cardiomyopathies voire des encéphalopathies.**

FLUOROQUINOLONES

(CIPROFLOXACINE, DELAFLOXACINE, ENOXACINE, LEVOFLOXACINE, LOMEFLOXACINE, MOXIFLOXACINE, NORFLOXACINE, OFLOXACINE, PEFLOXACINE)

PRINCIPALES INTERACTIONS

FORMATION DE COMPLEXES PAR CHÉLATION

- les sels de magnésium ou d'aluminium , de fer ou de zinc , le sulcralfate réduisent l'absorption des fluoroquinolones (ciprofloxacine : administration 1 à 2 h avant ou au moins 4 h après)

• ET AUSSI

- L'association à des médicaments allongeant le QT *(antiarythmique, antipsychotique, antirétroviraux, ….)* peut favoriser des torsades de pointes : association contre-indiquée avec la moxifloxacine.
- L'association de la ciprofloxacine au méthotrexate est déconseillée.
- La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme *(ex théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomélatine , zolpidem , caféine .)*
  → signes cliniques d'un surdosage à surveiller
- L'association aux glucocorticoïdes en traitement prolongé augmente le risque de tendinopathie.(PEC)
- Risque d'augmentation de l'effet des AVK (contrôles plus fréquents de l'INR).

CYCLINES

CHLORTETRACYCLINE, DEMECLOCYCLINE, ***DOXYCYCLINE, LYMECYCLINE,***
METHYLENECYCLINE, MINOCYCLINE, OXYTETRACYCLINE, TETRACYCLINE)
TIGECYCLINE)

PRINCIPALES INTERACTIONS

CYCLINES

- L'association cyclines-rétinoïdes est contre-indiquée (risque d'hypertension intracrânienne).
- Les sels de Fe, les topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium), Ca, Zn (PEC) diminuent l'absorption intestinale des cyclines(PE) → prise à distance 2h si possible
- La doxycycline est inactivée par les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques. (PE) → Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline
- AVK (PE) : risque hémorragique → surveillance INR



ALLER PLUS LOIN

CYCLINES

(chlortetracycline, déméclocycline, doxycycline, lymecycline, methylenecycline, minocycline, oxytetracycline, tetracycline, tigecycline)

+ ANTIVITAMINES K		
	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (pour la tigécycline, effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques).	**Précaution d'emploi** Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.
+ CALCIUM		
	Diminution de l'absorption digestive des cyclines.	**Précaution d'emploi** Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).
+ FER		
	Diminution de l'absorption digestive des cyclines et du fer	**Précaution d'emploi** Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
+ RÉTINOÏDES		
	Risque d'hypertension intracrânienne.	**CONTRE-INDICATION**
+ STRONTIUM		
	Diminution de l'absorption digestive du strontium.	**Précaution d'emploi** Prendre le strontium à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).
+ VITAMINE A		
	En cas d'apport de 10,000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne.	**CONTRE-INDICATION**
+ ZINC		
	Diminution de l'absorption digestive des cyclines.	**Précaution d'emploi** Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).

SULFAMIDES ANTIBACTÉRIENS

PRINCIPALES INTERACTIONS

COTRIMOXAZOLE *(SULFAMÉTHOXAZOLE + TRIMÉTHOPRIME)* (DIAMINOPYRIMIDINE)

- **Les sulfamides (sulfaméthoxazole) sont des médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques, susceptibles de déplacer les AVK (risque hémorragique), de leurs liaisons à l'albumine. (AD) → *si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt*.**

Association à la phénitoïne : déconseillée → augmentation des concentrations plasmatiques par inhibition du métabolisme .

Association au méthotrexate contre-indiquée → augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate *(diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).*

- ***Association au* Répaglinide : déconseillée→ Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide par inhibition de son métabolisme hépatique par le triméthoprime (inhibiteur 2C8)**
  → *Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.*



SULFAMÉTHOXAZOLE + TRIMÉTHOPRIME

(sulfamethoxazole, trimethoprime)

+ *SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES*

	Risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes.	**Association DECONSEILLEE** Contre-indication : - avec le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine et la pipéraquine. Association déconseillée: - avec les autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

ALLER PLUS LOIN……

RIFAMPICINE : INTERACTIONS PRINCIPALES

- **Puissant inducteur enzymatique impliquée dans de très nombreuses interactions.**
- **Association à certains antirétroviraux (notamment ceux boostés au ritonavir ou au cobicistat) et antifongiques azolés ou au délamanide est contre-indiquée.**
- **L'association aux contraceptifs œstroprogestatifs ou progestatifs (nécessitant la mise en place d'une méthode contraceptive mécanique jusqu'à 1 cycle après l'arrêt de la rifampicine), à certains anticancéreux (taxanes, vinca-alcaloïdes, cyclophosphamide, irinotécan), aux anticoagulants oraux directs, à certaines statines ou à la bédaquiline est déconseillée.**
- **L'association aux antivitamines K (AVK) nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR et une éventuelle adaptation posologique anticoagulante.**

MERCI POUR VOTRE ATTENTION ET PARTICIPATION !

