

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

NUMERO SPECIAL !!



ANTIBIOTIQUES

DANS CE NUMÉRO :

EDITO	p2
Alertes des Autorités de Santé	p2
Fluoroquinolones : balance bénéfice/risque	p6
Antibiotiques et risques d'interaction médicamenteuse	p8
Vous nous avez rapporté...	p13

Chers lecteurs,

Cette année la semaine de la sécurité des patients s'est inscrite dans le cadre de la semaine mondiale de sensibilisation au bon usage des antibiotiques avec comme message « les antibiotiques, ils sont précieux, utilisons-les mieux » ; l'objectif était de rappeler la préservation des antibiotiques et la lutte contre l'antibiorésistance. Depuis 2007, année marquée notamment par la fin de la campagne « les antibiotiques c'est pas automatique », la consommation d'antibiotiques en ville s'inscrit à la hausse. En 2017, la France est le 3ème pays européen le plus consommateur d'antibiotique à usage humain et l'antibiorésistance a été responsable de 12500 décès. Si nous n'agissons pas, l'antibiorésistance sera la première cause de mortalité dans le monde en 2050 !

A cette occasion, nous avons souhaité vous proposer un bulletin thématique sur cette classe thérapeutique. Ainsi, vous trouverez dans ce bulletin une revue des alertes de pharmacovigilance avec un focus sur celles ayant porté sur des antibiotiques au cours des dernières années, un article sur les fluoroquinolones et leurs restrictions récentes, un article concernant le risque d'interaction médicamenteuse lié à certains antibiotiques et 2 cas cliniques, l'un sur une cristallurie sous amoxicilline et l'autre pour illustrer le risque de colite à *Clostridium difficile*.

Bonne lecture !

Le CRPV de Strasbourg



Alertes des Autorités de Santé

Alertes Actuelles :

Angioedème bradykinique : penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et aux gliptines

Les angioedèmes bradykiniques surviennent par défaut de dégradation de la bradykinine. Ils sont soit d'origine héréditaire (associé ou non à un déficit en CI inhibiteur), soit d'origine médicamenteuse par inhibition d'enzymes qui dégradent la bradykinine, en particulier : l'enzyme de conversion pour les IEC ou les ARA II (sartans) et la dipeptidylpeptidase pour les gliptines. Ces angioedèmes (AO) se présentent le plus souvent sous forme d'œdèmes de l'hypoderme, non prurigineux, d'apparition brutale, localisés principalement au niveau du visage, de la langue ou des voies aériennes supérieures (30% d'atteinte laryngée si AO de la face) chez un patient traité par IEC ou plus rarement par sartan. L'AO, qui est isolé et n'est donc pas associé à une urticaire ou d'autres manifestations évoquant une anaphylaxie, se développe en quelques heures ou plusieurs jours. Plus déformant mais beaucoup moins fréquents que l'angioedème IgE médié, dont il représente le diagnostic différentiel, l'AO bradykinique peut aussi être localisé à la muqueuse digestive et se présenter sous forme de douleurs abdominales d'intensité variée. A la différence de l'AO par histaminolibération, il régresse spontanément malgré la poursuite du médicament en cause, ce qui conduit souvent à ne pas évoquer l'hypothèse médicamenteuse. Contrairement aux formes héréditaires ou acquises d'angioedèmes bradykiniques, les taux de CI inhibiteur (pondéral ou fonctionnel) et de C4 sont normaux^[1]. Les délais d'apparition vont de quelques heures à plusieurs années après le début du médicament et les crises peuvent devenir de plus en plus fréquentes et/ou de plus en plus sévères, avec toujours une prédilection pour le secteur ORL. Chez certains patients une récurrence est possible dans les 6 mois suivant l'arrêt de l'IEC ou du sartan, ce qui peut compliquer le diagnostic. L'association d'un IEC ou d'un sartan à certains médicaments majorant la concentration de bradykinine, notamment les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (famille des gliptines) augmente le risque de faire un angioedème bradykinique. L'apparition d'un angioedème bradykinique chez un patient traité par IEC ou ARA II doit donc conduire à l'arrêt immédiat du médicament et à sa contre-indication à vie.

PICATO® (mébutate d'ingénol)- A utiliser avec précaution chez les patients ayant des antécédents de cancer de la peau

Picato® (mébutate d'ingénol) est utilisé dans le traitement des kératoses actiniques (également appelée kératoses solaires) non hyperkératosiques, non hypertrophiques chez les adultes.

Des cas de carcinome épidermoïde cutané ont été rapportés chez des patients utilisant du mébutate d'ingénol et certaines études cliniques montrent une incidence augmentée de cancers cutanés. Dans l'attente des conclusions d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de Picato® par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), les professionnels de santé doivent informer leurs patients d'être vigilants en cas d'apparition de lésions cutanées et dans cette éventualité, de contacter immédiatement un médecin. Le mébutate d'ingénol doit par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de cancer de la peau.

Alertes concernant les antibiotiques ces dernières années :**Septembre 2019 :****Flammazine® (crème de sulfadiazine argentique) : ne pas utiliser sur les plaies autres que les brûlures, et réserver son utilisation à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois**

L'ANSM, après une réévaluation du rapport bénéfice/risque de Flammazine®, a décidé de restreindre son utilisation. Les effets indésirables les plus fréquents de Flammazine® sont les effets cutanés (eczéma, réaction eczématiforme, éruption, trouble pigmentaire, réaction bulleuse). Sont également observés des cas de cytopénie (leucopénie, neutropénie, agranulocytose), d'argyrie, et d'insuffisance rénale. La crème Flammazine® :

- ne doit pas être utilisée sur des plaies qui ne sont pas des brûlures ;
 - est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 mois (prématuré, nouveau-né, nourrisson de moins de 2 mois) ;
 - doit être utilisée avec prudence chez l'enfant de moins de 2 ans en raison du risque de passage systémique accru dans cette catégorie d'âge qui expose au risque de complications générales des sulfamides ;
 - est contre-indiqué pendant l'allaitement si l'enfant a moins d'un mois en raison de l'immaturation du système enzymatique dans cette population et du risque consécutif d'ictère nucléaire ;
- est contre-indiquée pendant l'allaitement si l'enfant est atteint d'un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'une hémolyse.

L'utilisation de Flammazine® au cours de la grossesse est possible uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique.

Juillet 2019 :

Le nifuroxazide (Ercefuryl® et ses génériques) ne doit plus être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans et est désormais délivré uniquement sur ordonnance (Liste I) suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque : risques liés au nifuroxazide, essentiellement d'ordre immuno-allergique, et mésusage important.

Avril 2019 :

Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation (cf article dans ce bulletin).

Avril 2018 :

Céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale

Des posologies non adaptées de céfépime peuvent conduire à la survenue de manifestations neurologiques graves chez le sujet insuffisant rénal. La plupart des cas de neurotoxicité (encéphalopathies réversibles, myoclonies, convulsions) sont apparus chez des patients insuffisants rénaux recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé. Bien que généralement les symptômes de neurotoxicité soient d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse, des cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Mai 2016 :

Nitrofurantoïne (Furadantine®) : rappel sur le bon usage

L'ANSM avait mis en évidence en 2016 la persistance d'une utilisation hors du cadre restrictif de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la nitrofurantoïne, de l'ordre de 60 % des prescriptions. Elle souhaitait donc renforcer l'information concernant le bon usage de cet antibiotique dont les indications avaient déjà été restreintes en 2012 du fait d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques graves rapportés. Il est ainsi rappelé que la nitrofurantoïne est réservée au traitement des infections urinaires sous quatre conditions : en traitement curatif et non prophylactique, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5-7 jours).

Juillet 2012 :

PYOSTACINE® (pristinamycine) : modifications importantes des Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités à l'issue d'une ré-évaluation du rapport bénéfice/risque

Les indications des PYOSTACINE® ont été révisées et sont désormais limitées au traitement des infections suivantes de l'adulte et de l'enfant :

- o les sinusites maxillaires aiguës,
 - o les exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
 - o les pneumonies communautaires de gravité légère à modérée,
 - o les infections de la peau et des tissus mous.
- Les posologies ont été revues et précisées.
- Les mises en garde et précautions d'emploi ont été renforcées, notamment concernant les sinusites, les angines, les otites et les réactions d'hypersensibilité.

Juin 2012 :

Minocycline : restriction d'utilisation en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes

L'ANSM a procédé en 2012 à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de minocycline, suite au décès d'une jeune femme traitée par minocycline après la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité. Depuis, les spécialités à base de minocycline doivent être réservées à l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans, dans le traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié. De plus, ces spécialités sont dorénavant soumises à une prescription hospitalière.

Mars 2017 :

Information de l'ANSM aux sociétés savantes (Spilf, Sfar, SFCardio et SRMF) concernant la cefazoline et la survenue de troubles de la coagulation

Information réalisée suite à la survenue de 4 cas de troubles sévères de la coagulation à l'origine de syndromes hémorragiques graves chez des patients traités par céfazoline pour endocardite infectieuse.

Des modifications du taux de prothrombine peuvent survenir chez certains patients recevant de la céfazoline ou d'autres céphalosporines. C'est pourquoi il est nécessaire de surveiller l'INR chez les malades recevant de la céfazoline et, si besoin, d'administrer de la vitamine K pour éviter tout risque hémorragique. La prudence s'impose également chez les malades traités par anticoagulants.

Rappels sur les voies d'administration d'antibiotiques :

Novembre 2019, mise à jour de l'information du 22 octobre 2019 :

Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) : rappel sur les voies d'administration.

En l'absence de données d'efficacité suffisantes pour justifier une administration par voie sous-cutanée, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a décidé fin 2014 de restreindre l'administration des spécialités à base de ceftriaxone aux voies intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM). Néanmoins dans certaines situations, le clinicien peut juger indispensable l'administration de la ceftriaxone par voie sous-cutanée au regard du rapport bénéfice/risque pour son patient et sous réserve d'en informer ce dernier ou sa famille. Pour rappel, lors de l'utilisation des antibiotiques par voie sous-cutanée, des effets indésirables peuvent survenir. Ce sont essentiellement des réactions au site d'injection, de type érythème, rash, douleurs, oedèmes ou dans de rares cas, des nécroses.

Janvier 2018 et Août 2017 :

Nebcine® solution injectable (tobramycine) et Gentamicine Panpharma® : ne pas utiliser par voie inhalée

La forme pharmaceutique des spécialités Nebcine®, et des spécialités Gentamicine Panpharma® en solution injectable, n'est pas adaptée à une utilisation par voie inhalée. D'autre part, la présence de sulfites sous forme d'anhydride sulfureux peut entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique ou provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme. En conséquence, Nebcine® solution injectable ne doit pas être utilisé par voie inhalée (2018) et la Gentamicine solution injectable par voie inhalée est déconseillée (2017).

CRPV de Dijon

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Fluoroquinolones : balance bénéfique/risque



Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides agissant par inhibition des topo-isomérases bactériennes. Les molécules les plus utilisées appartiennent à la classe des fluoroquinolones, elles ont une diffusion large dans l'organisme et un spectre élargi : ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine (1).

Bien que les quinolones soient commercialisées depuis plus de 20 ans et que leur profil de sécurité puisse être considéré comme caractérisé, la persistance de signalements d'effets indésirables connus nécessite de rappeler les risques d'effets indésirables de ces antibiotiques, quelle que soit leur voie d'administration.

Les **tendinopathies**, allant jusqu'à la rupture du tendon d'Achille, sont des effets indésirables rencontrés au cours des traitements par fluoroquinolones. La fréquence de cet effet indésirable est estimée à 1/2000. Les symptômes

apparaissent de 2 à 42 jours après le début du traitement, mais également après un traitement monodose. Elles régressent habituellement 1 à 2 mois après l'arrêt du traitement mais des atteintes prolongées ont aussi été décrites. Elles ont été rapportées quelle que soit la voie d'administration, y compris les voies locales (collyre, gouttes auriculaires). Les facteurs de risque sont les suivants : personnes âgées, patients atteints d'insuffisance rénale ainsi qu'en cas de traitement concomitant par corticoïdes (1-5).

Les fluoroquinolones peuvent induire des **effets indésirables neuropsychiques**, l'incidence est de l'ordre de 2% (4). Dans la littérature, les effets neurologiques les plus rapportés sont : « grand mal épileptique », « convulsion », « myoclonie » et « état de confusion » ; les effets indésirables psychiatriques les plus recensés sont : « manie », « insomnie », « psychose aiguë » et « délire ». Le risque d'effets indésirables neuropsychiques serait plus élevé en cas d'association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (6). Les fluoroquinolones exposent également à un risque de neuropathies périphériques, l'incidence serait inférieure à 1% (4). Une seule étude de Pharmacovigilance a mis en évidence une association significative entre la survenue de neuropathie périphérique et l'exposition aux fluoroquinolones (7), ce risque reste donc à confirmer.

Les fluoroquinolones possèdent également un **potentiel arythmogène** avec un risque d'allongement du QT et de torsades de pointe pouvant conduire à l'arrêt cardiaque. Le risque d'allongement de l'intervalle QT est plus élevé avec la moxifloxacine (8). Divers facteurs de risque ont été identifiés : de fortes doses, une association à des médicaments allongeant le QT ou des anti-arythmiques des classes Ia et III, des antécédents d'allongement congénital du QT, le genre féminin, une cardiopathie sous-jacente, une hypokaliémie et une hypomagnésémie (3).

Les fluoroquinolones utilisées peuvent également augmenter le risque de survenue **d'anévrisme et de dissection aortique** chez des patients ayant des facteurs prédisposant tels que des antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehler-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle et l'athérosclérose (9,10).

En 2018, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a réévalué ces antibiotiques, en raison du risque d'effets indésirables graves, durables (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux. Le rapport bénéfice/risque des fluoroquinolones a été jugé défavorable dans les conditions actuelles d'utilisation et une restriction de leur indication a été votée.

Ainsi, les fluoroquinolones **ne doivent plus être prescrites** :

- pour traiter des infections non sévères ou spontanément résolutive (par exemple : pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses;
- pour traiter des infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne;
- pour traiter des infections de sévérité légère à modérée (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés;
- chez des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou fluoroquinolones.

L'EMA précise également que les fluoroquinolones doivent être prescrites avec une prudence particulière chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients ayant bénéficié de greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes, car le risque de tendinite et de rupture de tendon induit par les fluoroquinolones peut être plus élevé chez ces patients (11).

Enfin, les fluoroquinolones sont classées parmi les antibiotiques « critiques » particulièrement générateurs de résistances bactériennes (12). Une utilisation à bon escient est indispensable pour limiter le risque de développement d'antibiorésistance et mais aussi pour limiter le risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles.

CRPV de Reims

1. Pharmacologie des anti-infectieux | Elsevier Masson [Internet]. [cited 2019 Nov 26]. Available from: <https://www.elsevier-masson.fr/pharmacologie-des-anti-infectieux-9782294753008.html>
2. Wise B, Peloquin C, Choi H, Lane N, Zhang Y. Impact of Age, Sex, Obesity, and Steroid Use on Quinolone-Associated Tendon Disorders. *Am J Med.* 2012 Dec;125(12):1228.e23-1228.e28.
3. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Jul;12(4):497-505.
4. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Jan;11(1):25-39.
5. Grandvuillemin A, Contant E, Fedrizzi S, Gras V, Dautriche A. Tendinopathy after ofloxacin ear drops. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Nov;71(11):1407-8.
6. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011 Jun 1;34(6):465-88.
7. Ali AK. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidemiol.* 2014 Apr;24(4):279-85.
8. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2019;16(7):1018-22.
9. Lee C-C, Lee M-TG, Hsieh R, Porta L, Lee W-C, Lee S-H, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018 18;72(12):1369-78.
10. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* [Internet]. 2018 Mar 8 [cited 2019 Nov 26];360. Available from: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k678>
11. Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation - Lettre aux professionnels de sa - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Nov 26]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
12. Cavalié P, Coignard B. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2018. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes. Saint-Maurice : Santé publique France ; novembre 2019. 12 p.

Antibiotiques et risques d'interaction médicamenteuse



La connaissance du risque d'interaction médicamenteuse (médicament-médicament ou médicament-aliment) est essentielle pour permettre un traitement efficace sans prendre de risque pour le patient. Cet article vise à faire un point sur les interactions les plus connues avec les antibiotiques, qu'elles soient de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

Interactions pharmacodynamiques

La pharmacodynamie (PD) correspond à l'effet d'un médicament sur l'organisme. Une interaction PD entre deux substances ayant les mêmes propriétés ou effets indésirables aura comme résultante une potentialisation de ceux-ci. Au contraire, si les substances ont des propriétés inverses, on constatera une diminution d'activité thérapeutique de l'une ou des deux. **Dans le cas des antibiotiques, les interactions PD conduiront surtout à une potentialisation des effets indésirables.**

Les principales interactions médicamenteuses PD des antibiotiques sont les suivantes :

- **Modification de la flore intestinale et déséquilibre de la production de vitamine K** produite par cette flore. **Tous les antibiotiques**, y compris ceux pris par voie parentérale, sont donc susceptibles de déséquilibrer l'activité des anti-vitamine K (AVK), généralement dans le sens d'une augmentation de l'INR → *une surveillance de l'INR est indispensable en cas de traitement antibiotique.*
- **Risque néphrotoxique des aminosides, des céphalosporines, de l'amoxicilline, des glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), du cotrimoxazole et des fluoroquinolones**
 - Augmenté lors de l'association de plusieurs de ces antibiotiques
 - Augmenté en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques (cf encart)

Principaux médicaments néphrotoxiques

- AINS (comprenant les salicylés > 500 mg/j, les AINS classiques et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et aliskiren
- Sulfamides hypoglycémiant
- Indinavir
- Immunosuppresseurs : ciclosporine et tacrolimus
- Lithium
- Produits de contraste iodés

- **Risque ototoxique (surdité) : aminosides +++**, mais aussi macrolides, colimycine, glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), tétracyclines (surtout minocycline)
 - Augmenté lors de l'association de plusieurs de ces antibiotiques
 - Augmenté en cas d'association à d'autres médicaments ototoxiques (cf encart)

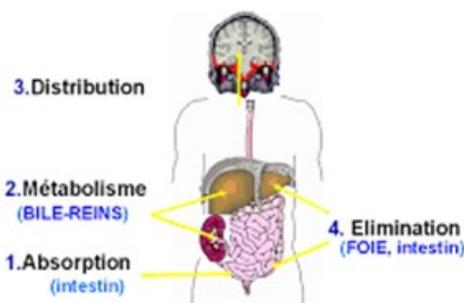
Principaux médicaments ototoxiques[1] : diurétiques de l'anse (bumétanide, furosemide) sels de platine (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine), salicylés

- **Risque d'allongement de l'intervalle QT** avec les macrolides, les fluoroquinolones (surtout moxifloxacin), mais aussi le linézolide, l'amikacine, l'imipénème, la piperacilline-tazobactam et la ceftriaxone allongent l'intervalle QT[2]. Ces antibiotiques exposent à un risque de troubles de repolarisation :
 - chez les sujets ayant un QT long congénital
 - ou lors de l'association de plusieurs d'entre eux
 - ou lors de l'association à d'autres médicaments qui allongent le QT (cf encart) :

Principaux médicaments allongeant le QT : amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaïne, crizotinib, cyamémazine, disopyramide, dompéridone, dronédarone, droperidol, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, luméfántrine, mequitazine, méthadone, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipéraquline, pipotiazine, quinidine, sotalol, sulpiride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol...

- **Prolongation de la curarisation** : aminosides, lincosamides et polymyxines ont un effet de prolongation de l'action des curares au cours d'une anesthésie générale ou d'une sédation, probablement en raison de leur structure chimique comprenant plusieurs groupements ammoniums quaternaires (ou amines tertiaires).
- **Risque d'hypoglycémie** : le cotrimoxazole (BACTRIM), sulfamide antibactérien, peut induire des hypoglycémies aggravées par les antidiabétiques hypoglycémifiants.
- **Toxicité cutanée accrue** : l'association **pénicilline et allopurinol** exposerait à une augmentation du risque d'hypersensibilité cutanée.
- **Risque accru de tendinopathie** lors de l'association **fluoroquinolones-corticoïdes** (même inhalés)
- **Risque accru de syndrome sérotoninergique** lors de l'association **du linézolide avec des médicaments sérotoninergiques (ISRS, tramadol notamment)**.

Interactions pharmacocinétiques (PK)



La pharmacocinétique (PK) correspond à l'effet de l'organisme sur la substance administrée et peut survenir au moment de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et/ou de l'élimination du médicament.

Interactions portant sur l'absorption des médicaments

De manière générale, les facteurs qui influencent l'absorption sont la prise alimentaire, les changements du pH ou de la motilité gastrique et une compétition au niveau des transporteurs dans la paroi gastrique ou intestinale. Certains antibiotiques interagissent notamment avec la P-glycoprotéine (PgP), protéine d'efflux présente au niveau des barrières physiologiques (intestinale, hémato-méningée) qui entre en jeu dans l'absorption et l'élimination (hépatique et rénale) de nombreux xénobiotiques, dont des médicaments.

Modifications de l'absorption induites par les antibiotiques

- **La rifampicine est inductrice de la PgP.** Elle diminue ainsi l'absorption des médicaments qui sont substrats de la PgP, entraînant une baisse de leur activité (voir plus loin au chapitre métabolisme).
- **Les macrolides sont inhibiteurs de la PgP.** Ils augmentent l'absorption et diminuent l'élimination des médicaments substrats de la PGP ce qui conduit à un risque de surdosage.

Les médicaments les plus à risque d'interaction avec les macrolides sont :

- **les médicaments cardiovasculaires dont la digoxine, la quinidine**, la propafénone, les statines (atorvastatine, simvastatine), les inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, nifédipine) et les bêta-bloquants.
- **les immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus**, prednisolone, dexaméthasone.
- du système nerveux central : donépézil, venlafaxine, dompéridone, phénytoïne, morphine
- antiprotéases du VIH : amprénavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir
- antihistaminiques H1 (terfénadine, fexofénadine) ou H2 (cimétidine, ranitidine)
- certains anticancéreux : anthracyclines, taxanes (docétaxel), erlotinib
- lopéramide (attention en cas de diarrhée !)
- et les fluoroquinolones (lévofloxacine)

Modifications de l'absorption des antibiotiques par d'autres médicaments

- Le fer diminue l'absorption de la doxycycline (et inversement)
- Les médicaments anti-acides (contenant Al, Ca, Mg) diminuent l'absorption de la doxycycline.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmentent la biodisponibilité des macrolides.

Modifications de l'absorption des antibiotiques par des aliments

- Les produits contenant du calcium (produits laitiers) diminuent l'absorption des quinolones
→ Il est nécessaire de prendre 1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion de produits riches en calcium.
- L'érythromycine est inactivée par l'acidité gastrique → il est nécessaire de la prendre avec de l'eau (pour neutraliser le liquide gastrique) une heure avant ou deux heures après les repas.

Interactions portant sur la distribution des médicaments

- La doxycycline potentialise les AVK par compétition au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques. Cette potentialisation repose également sur une inhibition enzymatique[3] (voir ci-après).
- Le cotrimoxazole déplace le méthotrexate de sa liaison protéique à l'albumine et augmente sa toxicité[4].

Interactions portant sur le métabolisme des médicaments

Ces interactions concernent quasi-exclusivement le système enzymatique des **cytochromes P450 (CYP)**, présents dans le foie et la paroi intestinale, avec notamment les CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 et 3A4/5. Les antibiotiques peuvent être substrats d'un ou plusieurs CYP, ce qui peut occasionner des phénomènes de compétition avec d'autres substances. Par ailleurs, certains antibiotiques ont une action inhibitrice d'un ou plusieurs CYP, tandis que d'autres ont une action inductrice, diminuant ou augmentant ainsi le métabolisme d'autres médicaments. Un même antibiotique peut être à la fois substrat et inhibiteur ou inducteur. L'action sur CYP3A4/5 est parfois associée à une action sur la Pgp.

Les interactions impliquant d'autres systèmes enzymatiques comme les UDP glucuronyl transférases (UGT) sont nettement moins documentées avec les antibiotiques.

Les principales interactions PK avec les antibiotiques concernent la rifampicine et la famille des macrolides

La rifampicine a un effet d'inducteur enzymatique puissant
Les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques puissants

La rifampicine est inducteur des CYP2C8, 2C9, 3A4/5 et de la Pgp, ce qui conduit à une élimination accélérée des médicaments substrats de ces cytochromes et donc à une diminution significative de leur activité.

- **Elle diminue notamment l'activité des :**
 - **anticoagulants oraux** qu'ils soient AVK (warfarine, acénocoumarol, fluindione) ou anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban, edoxaban et dabigatran).
 - **des immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
 - **des contraceptifs oraux.**
- **Elle est contre-indiquée avec :** bictegravir, cobicistat, délamanid, inhibiteurs de protéases, ledipasvir, praziquantel, velpatasvir et voriconazole.
- **Elle est déconseillée avec :** statines (atorvastatine, simvastatine), inhibiteurs calciques, abiratérone aprépitant, atovaquone, bosentan, dronédarone, fentanyl, fluconazole, idelalisib, inhibiteurs de 5 α -réductase, certains inhibiteurs de tyrosine kinase, kétoconazole, midazolam, posaconazole, quétiapine, quinine, ténofovir, ticagrélor, ulipristal, zidovudine.
- De très nombreuses molécules font l'objet de précautions d'emploi (thésaurus interactions médicamenteuses https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf)

Tous les macrolides sont inhibiteurs des CYP3A4/5, sauf la spiramycine. La clarithromycine a l'effet le plus puissant, mais l'érythromycine et la télithromycine sont aussi considérées comme des inhibiteurs puissants. L'inhibition conduit à un métabolisme ralenti des substrats de CYP3A4/5 et ainsi à leur accumulation dans l'organisme augmentant leur effet pharmacologique et pouvant favoriser la survenue de leurs effets indésirables.

- Les macrolides inhibiteurs enzymatiques puissants sont contre-indiqués avec : les alcaloïdes de l'ergot de seigle (risque de nécrose cutanée), la colchicine (toxicité hématologique, cardiaque...), la dompéridone (risque de torsade de pointe), les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, l'ivabradine, le pimozide, la quétiapine, la simvastatine, le ticagrélor...

- On conseille de suspendre le traitement par statines durant un traitement par clarithromycine, érythromycine ou télichromycine.

- Les macrolides inhibiteurs enzymatiques puissants sont déconseillés avec: alfuzosine, tamsulosine, inhibiteurs calciques, antispasmodiques urinaires, anticoagulants oraux directs (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), halofantrine et lumafantrine, midazolam (*per os*), oxycodone, trastuzumab, vinca-alcaloïdes...
- **Le jus de pamplemousse est déconseillé avec les macrolides** en raison de son effet également inhibiteur du CYP3A4 qui diminue le métabolisme des macrolides, eux-mêmes substrats de CYP3A4 !

Autres antibiotiques agissant sur les cytochromes

- La **doxycycline** est inhibitrice des CYP3A4/5 et provoque des interactions similaires à celles des macrolides, notamment avec les AVK.
- La **ciprofloxacine** est inhibiteur du CYP1A2. Elle ralentit l'élimination de la théophylline, de la caféine, de la méthadone et de la clozapine[5].
- Autres anti-infectieux :
 - le fluconazole est un inhibiteur des CYP2C9, 2C19, 2D6 et 3A4/5 → attention à la potentialisation des substrats.
 - Les autres antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole) sont inhibiteurs puissants de CYP3A4/5 → mêmes précautions qu'avec la clarithromycine !
 - Le métronidazole est inhibiteur de CYP2C9 → attention avec les AVK !
 - La terbinafine est inhibiteur de CYP2D6 → attention avec de nombreux médicaments dont les psychotropes !

Interactions portant sur l'élimination des médicaments

En plus des interactions décrites plus haut avec la PgP (qui agit sur l'absorption et l'élimination), **les pénicillines et les fluoroquinolones augmentent le risque de toxicité hématologique du méthotrexate** en entrant en compétition avec sa sécrétion tubulaire rénale (cf cas clinique BIR n°21).

D'autres antibiotiques pourraient interagir également avec le méthotrexate *via* des transporteurs membranaires anioniques (OAT), cationiques (OCT), polypeptidiques (OATP) ou des transporteurs de couples de protons oligopeptidiques (PcpTs). Les données restent à confirmer avec les céphalosporines et le cotrimoxazole[6,7]

Alcool et anti-infectieux, une association à éviter !

- L'érythromycine augmente la vitesse d'absorption et la biodisponibilité de l'éthanol en accélérant la vidange gastrique, donnant un pic d'alcoolémie plus précoce et une exposition accrue.
- Effet antabuse de certaines céphalosporines administrées par voie parentérale (ceftriaxone, céfamandole, céfazoline) en raison de leur ressemblance structurelle avec le disulfirame.
- Effets de l'alcool sur d'autres anti-infectieux :
 - Effet «antabuse» du métronidazole lié à une augmentation du taux de sérotonine dans le cerveau, effet déjà présent avec l'alcool, et s'apparentant à un syndrome sérotoninergique.
 - Intolérance à l'alcool provoquée par le kétoconazole

Conclusion

En plus de leur justification selon le contexte infectieux, les antibiotiques doivent faire l'objet d'une évaluation de leur risque d'interaction chez tout patient, notamment chez les patients ayant des médicaments à marge thérapeutique étroite et/ou devant recevoir des macrolides ou de la rifampicine.

Il existe encore d'autres interactions que celle citées dans cet article, moins connues mais à dépister aussi ! Pour toute question, n'hésitez pas à vous adresser à votre Centre régional de Pharmacovigilance qui se fera un plaisir de vous répondre et de recueillir votre déclaration de suspicion d'interaction !

Points essentiels à retenir

Antibiotiques	Interactions
Pénicillines	Ralentissent l'élimination du méthotrexate
	Potentialisent le risque cutané d'autres médicaments (allopurinol)
Céphalosporines	Potentialisent la néphrotoxicité
	Effet antabuse
Rifampicine → PRUDENCE !!!	INDUCTEUR ENZYMATIQUE → Diminue l'effet de médicaments métabolisés par cytochromes
	INDUCTEUR de PgP → diminue l'absorption et augmente l'élimination de médicaments substrats de la PGP → PRUDENCE
Macrolides (sauf la spiramycine) Attention aux contre-indications !!!	INHIBITEURS ENZYMATIQUES → potentialisent les médicaments substrats de CYP3A4 → CI avec alcaloïdes de l'ergot de seigle, colchicine, dompéridone, inhibiteurs PDE5, ivabradine, pimozide, quétiapine, simvastatine, ticagrélor
	INHIBITEURS de PgP → augmentent l'absorption et diminuent l'élimination de médicaments substrats de la PGP
	Potentialisent l'ototoxicité
	Potentialisent allongement QT (amikacine)
Aminosides	Potentialisent l'ototoxicité
	Potentialisent la néphrotoxicité
	Potentialisent allongement QT (amikacine)
	Prolongent la curarisation
Fluoroquinolones	Ralentissent l'élimination du méthotrexate
	Potentialisent allongement QT (moxifloxacine)
	Risque de tendinopathie potentialisé par les corticoïdes
	Ralentissent élimination de théophylline, caféine, méthadone et clozapine (inhibition CYP1A2)
Tetracyclines	Inhibiteurs CYP3A4/5 (doxycycline)
	Potentialisent l'ototoxicité (minocycline)
Glycopeptides	Potentialisent la néphrotoxicité
	Potentialisent l'ototoxicité
Cotrimoxazole	Potentiale la néphrotoxicité
	Potentiale les hypoglycémies
Linézolide	Potentiale allongement QT (amikacine)

CRPV de Nancy

1. *Thesaurus: référentiel national des interactions médicamenteuses [Internet]. [cited 2013 Dec 13]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf9ebf31fe198555a6455db531e1c57a.pdf*
2. Teng C et al. *Med Sci.* 2019;16(7):1018–22.
3. Hasan SA. *Cornea.* 2007 Jul;26(6):742–3.
4. Cudmore J et al. *R. Can Fam Physician.* 2014 Jan;60(1):53–6.
5. Meyer JM et al. *Case Reports in Psychiatry.* 2016;2016:1–7.
6. Tran HX et al. *J Oncol Pharm Pract.* 2016 Dec;22(6):801–5.
7. Watts CS et al. *J Ped Hematol Oncol.* 2016 Aug;38(6):449–52.



Vous nous avez rapporté...

Cas n° 1 : cristallurie sous amoxicilline

Il s'agit d'un homme âgé de 62 ans ayant des antécédents de diabète insulino requérant, neuropathie diabétique et artérite oblitérante des membres inférieurs.

Le 15 octobre, un traitement par amoxicilline IV est instauré à raison de 4 gr 4 fois par jour pour une durée de 6 semaines dans le cadre d'une bactériémie à Streptocoque pyogène associée à une spondylodiscite à porte d'entrée cutanée.

Le 14 novembre soit 4 semaines après l'instauration du traitement, le patient est hospitalisé pour insuffisance rénale aiguë avec une créatininémie à 400 µmol/L. Le patient décrit une oligurie avec hématurie. A l'admission, il est apyrétique, la diurèse est conservée, la clairance de la créatinine est calculée à 26mL/min (formule de Cockcroft et Gault). Une origine iatrogène est suspectée ; la prise en charge est symptomatique et l'amoxicilline est arrêtée. Le scanner abdominal s'avère sans particularité. Malgré l'absence de cristaux retrouvés à la bandelette urinaire, une cristallurie est fortement suspectée. L'évolution de l'insuffisance rénale est favorable.

Le risque de cristallurie est connu lors d'un traitement par amoxicilline. L'amoxicilline est excrétée dans les urines où elle est susceptible de cristalliser et d'entraîner une altération de la fonction rénale. Cette insuffisance rénale peut être sévère (clairance pouvant chuter à 4mL/min) et nécessiter plusieurs séances de dialyse.

Le délai de survenue moyen est de 7 jours (1-30) au cours d'un traitement curatif et de quelques heures en prophylaxie. L'évolution est favorable à l'arrêt de l'antibiotique ou à la diminution de sa posologie, associé à une hydratation du patient et, de façon inconstante, à une alcalinisation des urines. Les facteurs de risque de cristallurie sont :

- une forte posologie d'amoxicilline IV,
- un pH urinaire acide,
- une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques,
- une vitesse d'administration trop rapide.

La visualisation des cristaux est inconstante dans la mesure où ils disparaissent des urines en 3 à 24 heures. Le diagnostic n'est pas aisé mais il est nécessaire de connaître cet effet indésirable et d'y penser devant toute dégradation de la fonction rénale au cours d'un traitement par amoxicilline.

Rapport_Enquete-CTPV-12-09-2017_Cristallurie-Amoxicilline-Sodique. Disponible sur ansm.sante.fr

Cas n° 2 : infection à Clostridium difficile et antibiotiques

Il s'agit d'une femme âgée de 46 ans, ayant pour antécédents des migraines et une allergie à l'amoxicilline. Elle bénéficie d'une hystérectomie en juin en raison de métrorragies persistantes.

Le 20 août, elle présente des diarrhées glairo-sanglantes et de fortes douleurs abdominales diffuses. L'introduction d'un traitement symptomatique par SMECTA® (diosmectite), racecadotril et lopéramide reste sans effet. Sur avis d'un gastro-entérologue, elle reçoit un traitement d'épreuve par FLAGYL® (métronidazole) 500mg (1,5g par jour) et CIFLOX® (ciprofloxacine) pendant 7 jours à compter du 9 septembre sans amélioration constatée. Le scanner

abdominal réalisé le 23 septembre est en faveur d'une colite du sigmoïde et du colon gauche.

Devant l'augmentation de la fréquence des selles, l'apparition de vomissements et un début de déshydratation, la patiente est hospitalisée. Un scanner est réalisé qui témoigne d'un aspect de pancolite d'origine possiblement infectieuse. Le diagnostic de colite à *Clostridium difficile* est finalement posé sur une coproculture réalisée le jour de l'hospitalisation.

Après enquête, la patiente avait reçu successivement un traitement par Cefixime du 13 au 17 juillet puis par cotrimoxazole du 18 au 25 juillet, soit un mois avant le début des symptômes et 2 mois avant l'hospitalisation. L'évolution est finalement favorable après traitement par DIFICLIR® 200 (fidaxomicine) (400 mg/jour).

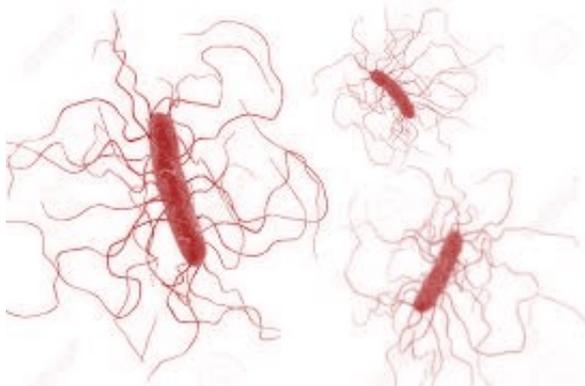
Clostridium difficile est un bacille gram positif responsable de 15 à 25% des diarrhées post antibiotiques. C'est la première cause de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte. En ville, l'incidence des infections à *Clostridium difficile* semble en augmentation mais elles sont souvent sous diagnostiquées car la recherche de toxine est rarement prescrite.

Parmi les facteurs de risque d'infection, sont retrouvés : la prise d'antibiotique à large spectre mais également la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, les chimiothérapies anticancéreuses, l'âge supérieur à 65 ans, l'immunodépression et la dénutrition.

Le diagnostic doit être évoqué devant toute diarrhée survenant à la suite de la prise d'antibiotique. L'infection survient généralement dans les 5 à 10 jours suivant le début de traitement, mais peut survenir plus tardivement, dans les 10 semaines suivant le début du traitement comme dans le cas de cette patiente. Il est donc nécessaire de mener un interrogatoire strict afin de retrouver toute prise d'antibiotique en amont des symptômes. L'amoxicilline, les céphalosporines, les fluoroquinolones sont associés à un risque élevé de survenue de colite à *Clostridium* mais toutes les classes d'antibiotiques sont concernées, il faut donc y penser !

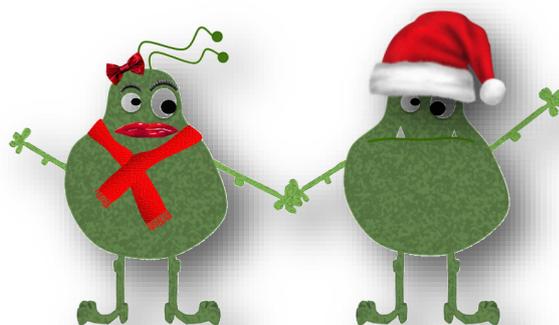
CMIT. Infections à *Clostridium difficile*. In E.PILLY 26e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 352-353

CRPV de Besançon



Nous vous souhaitons de Bonnes Fêtes de fin d'année

Vous pouvez désormais
suivre le CRPV de Franche-
Comté sur Twitter
@Crpv_FComte



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74
Fax : 03-81-66-55-58
Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr
Site internet : <http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>
Twitter : @Crpv_FComte

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42
Fax : 03-80-29-37-23
Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy

Tél. : 03-83-65-60-85
Fax : 03-83-65-61-33
Mail : crpv@chru-nancy.fr
Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>



Reims

Tél. : 03-26-78-77-80
Fax : 03-26-83-23-79
Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr
Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80
Fax : 03-88-11-67-26
Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Suivez-nous sur Twitter @reseau_crpv

<https://www.rfcrpv.fr>

