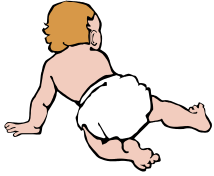


# Facteurs modifiant la pharmacocinétique / pharmacodynamie des antibiotiques

FARM 21

F. Van Bambeke

# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD



## Modifications pharmacocinétiques chez le jeune enfant

### absorption:

pH gastrique plus élevé chez les prématurés  
barrière cutanée moins imperméable

### distribution

% eau corporelle plus important chez les enfants  
liaison aux protéines plus faible  
% graisses plus faible

### métabolisme

métabolisme plus lent

### élimination

fonction rénale immature

# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD



## Modifications physiologiques chez la personne âgée

- composition corporelle :
  - eau - graisse - protéines sériques
- système cardiovasculaire:
  - sensibilité / activité des récepteurs
- système nerveux central :
  - altération des facultés intellectuelles
- système endocrinien:
  - ménopause, diabète, thyroïde
- système gastrointestinal :
  - acidité estomac, motilité intestinale
- système génital:
  - hypertrophie prostate, atrophie vagin
- système immunitaire :
  - réduction des défenses
- foie :
  - flux sanguin et activité enzymatique réduits
- bouche:
  - dentition, perte du goût
- système respiratoire:
  - diminution capacité respiratoire
- système rénal :
  - diminution fonction rénale, incontinence
- système sensoriel :
  - perte acuité visuelle et auditive
- système squelettique:
  - perte de la masse musculaire
- peau:
  - sécheresse, amincissement
- ...

# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD

## Modifications pharmacocinétiques chez la personne âgée

### absorption:

- ↓ transport actif et ↓ biodisponibilité
- ↓ premier passage hépatique et ↑ biodisponibilité

### distribution

- ↓ Vd et ↑ Csérique des médicaments hydrosolubles
- ↑ Vd et ↓ Csérique des médicaments liposolubles
- modification de la fraction liée aux protéines

### métabolisme

- ↓ clairance et ↑ demi-vie des médicaments métabolisés

### élimination

- ↓ clairance et ↑ demi-vie des médicaments éliminés par le rein

# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD

## Modifications pharmacodynamiques chez la personne âgée

récepteurs:      ↓ affinité  
                      ↓ nombre  
                      modification de sensibilité

modifications de l'homéostasie

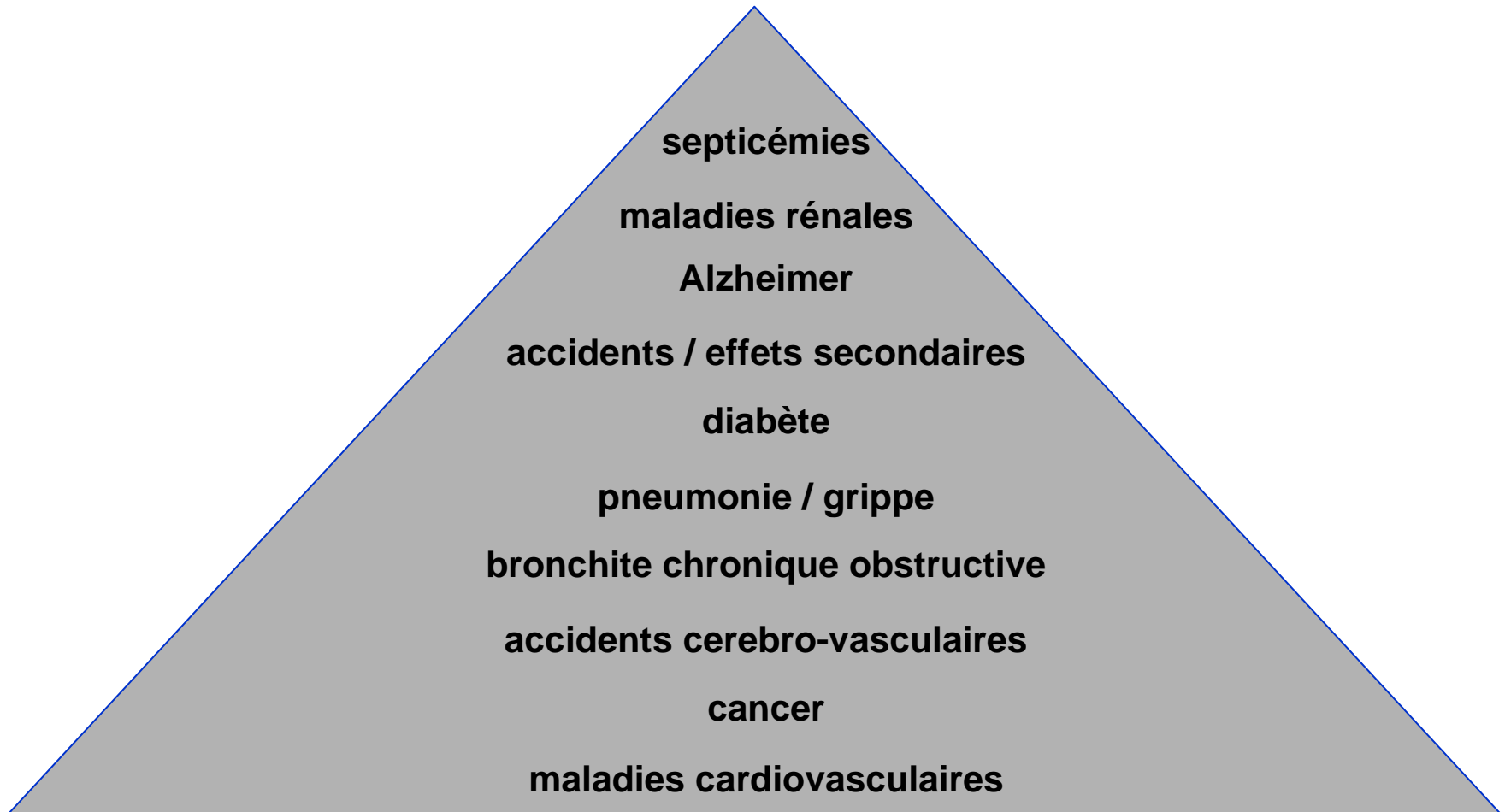
# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD

## Problèmes “I” chez la personne âgée

- Immobilité...
- Isolément...
- Incontinence...
- Infection...
- Inanition...
- Instabilité...
- Insuffisance visuelle et auditive...
- Insuffisance Intellectuelle...
- Impotence...
- Immunodéfiscience...
- Insomnies...

# **Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD**

## **Pathologies fréquentes chez la personne âgée**



# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD

## Grossesse

### transport des médicaments à travers la barrière placentaire

médicaments PM < 400

lipophiles

concentration foetus = 50-100 % concentration sang

### risques pour le foetus: surtout pendant le premier trimestre

catégorie A pas d'effet tératogène chez l'homme  
chez l'animal

catégorie B pas d'effet tératogène chez l'homme mais  
effet tératogène chez l'animal

ou pas d'effet tératogène chez l'animal mais  
pas d'études chez l'homme

catégorie C effet tératogène chez l'animal mais  
pas d'études chez l'homme

ou pas d'études chez l'homme et l'animal

catégorie D risque tératogène chez l'homme mais  
médicament vital pour de la mère

catégorie E risque tératogène supérieur au bénéfice du  
traitement pour la mère



# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD

## Grossesse

### médicaments tératogènes

benzodiazépines (sédatifs, myorelaxants)

lithium (manie)

hormones sexuelles

dérivés de la vitamine A

anticancéreux

antibiotiques : fluoroquinolones - tétracyclines

alcool

# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD

## Grossesse

### Antibiotiques / antifongiques pendant la grossesse

probablement  
sans danger

pénicillines  
céphalosporines  
amoxi-clav  
aztréonam  
rifampicine  
érythromycine

indications impérieuses  
seulement

aminoglycosides  
vancomycine  
sulfamidés  
céfépime  
carbapénems  
clindamycine  
métronidazole (1 trim.)  
cotrimoxazole (1 et 3 trim.)  
azolés  
amphotéricine

contre-indiqués

tétracyclines  
fluoroquinolones  
clarithromycine

# Facteurs physiologiques affectant les paramètres PK/PD

## Lactation

### agents passant dans le lait

caféine (> 2-3 tasses )	irritabilité, insomnie
alcool (grande quantité)	dépression du SNC, troubles de croissance
nicotine	tachycardie, insomnies nausées

### Antibiotiques pendant la lactation

risques de candidose, diarrhée

admis :	beta-lactames, érythromycine (sulfamides, nitroimidazole en dose unique)
déconseillés:	tétracyclines, chloramphénicol, isoniazide

# Interactions médicamenteuses

## Pharmacocinétique

<u>absorption:</u>	complexation pH motilité activité des cytochromes et de la P-gp intestinaux	tétracyclines - Ca fluoroquinolones - acidité
<u>distribution</u>	compétition pour la liaison aux prot.	
<u>métabolisme</u>	induction inhibition	rifampicine + contraceptif macrolide + théophylline
<u>élimination</u>	filtration glomérulaire excrétion urinaire sécrétion tubulaire	diurétiques transports actifs

# Interactions médicamenteuses

## Pharmacocinétique

### absorption et pH gastrique

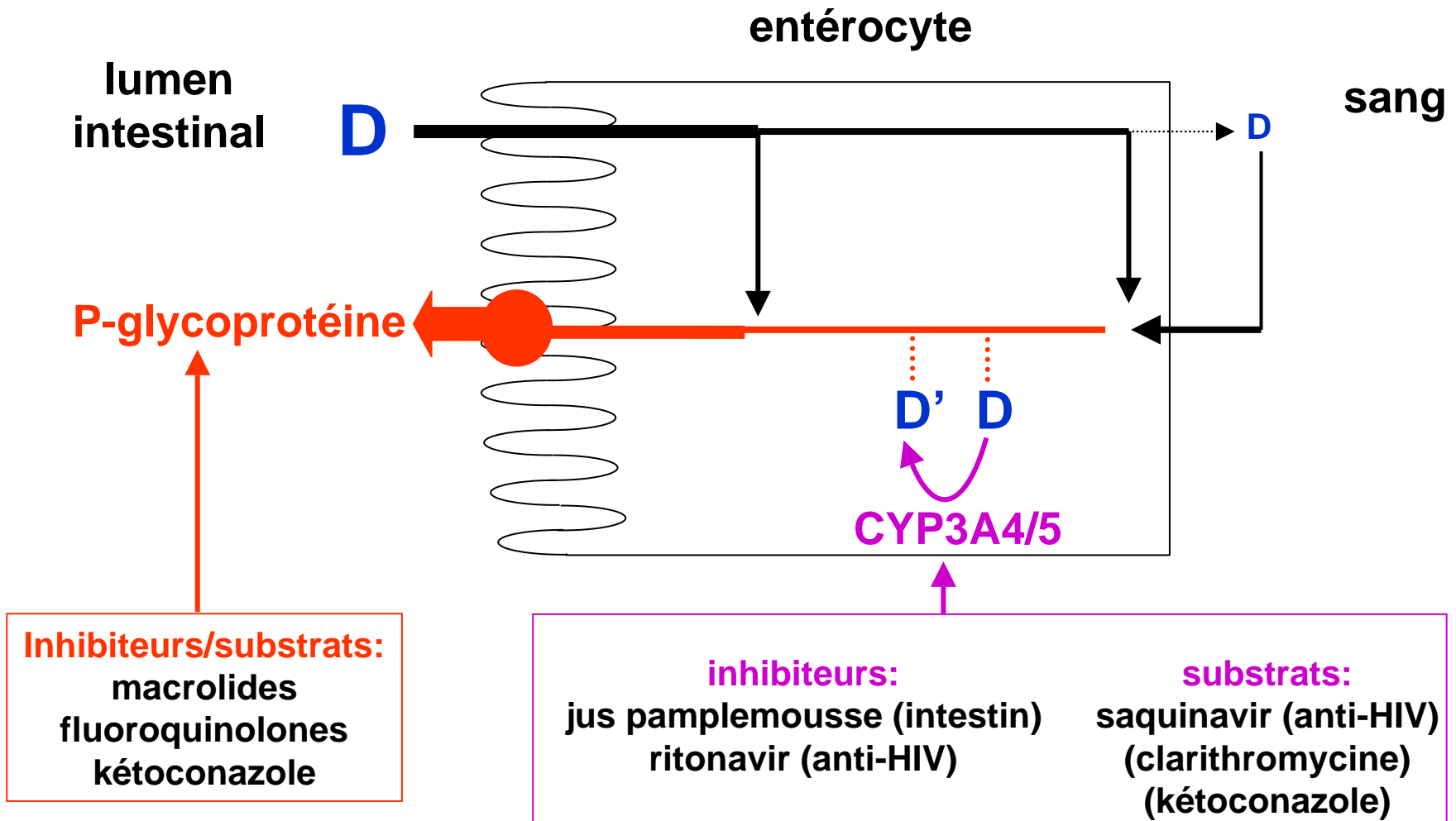
- 1) forme non ionisée des médicaments mieux résorbée
  - acides faibles résorbés en milieu acide (estomac)  
ex: beta-lactames, fluoroquinolones, azoles
  - bases faibles résorbées en milieu neutre - alcalin (intestin)
- 2) médicaments acido-labiles  
ex: beta-lactames, erythromycine
- 3) co-administration d'anti-acides

anti-acides:	↗ pH estomac ~ 4 pendant 0.5 à 2 h
anti-H <sub>2</sub> :	↗ pH estomac ~ 5 pendant quelques heures
inhib. pompe H <sup>+</sup>	↗ pH estomac ~ 4 pendant ~ 20 h

# Interactions médicamenteuses

## Pharmacocinétique

absorption: cytochromes et P-glycoprotéine



# Interactions médicamenteuses

## Pharmacocinétique

### absorption: chélation et adsorption

- 1) tétracyclines + Fer / calcium :                      ↘ AUC 80 %
- 2) fluorquinolones + Magnésium:                      ↘ AUC 50 %  
    Calcium  
    Fer  
    sucralfate
- 3) beta-lactames, tétracyclines, sulfamides, ... + adsorbants : éviter !

# Interactions médicamenteuses

## Pharmacocinétique

### distribution et liaison aux protéines

antibiotiques fortement liés à l'albumine:

pénicillines  
sulfamidés  
doxycycline  
clindamycine

autres médicaments liés à l'albumine:

phénytoïne  
aspirine  
anticoagulants oraux, ...



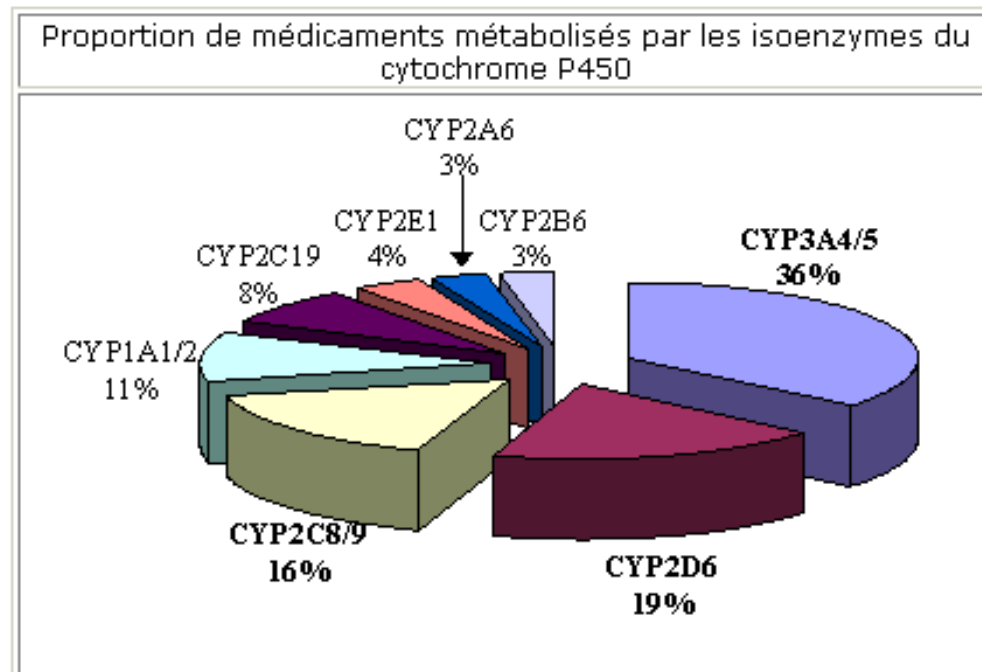
médicaments à risque de toxicité élevé  
fraction libre active et capable de se distribuer dans les tissus



# Interactions médicamenteuses


## Métabolisation et cytochromes

- polymorphisme génétique
- coadministration d'inhibiteurs : risque de toxicité
- coadministration d'inducteurs: risque de perte d'activité



# Interactions médicamenteuses

## Spécificités des cytochromes P450 (voir aussi [www.antiinfectieux.org](http://www.antiinfectieux.org))

Enzyme	1A2	2C9	2D6	3A3,4
substrats	théophylline (anti-asthmatique) acénocoumarol (anticoagulant) cimétidine (anti-H2) clozapine (neuroleptique) oestradiol caféine	tolbutamide (anti-diabétique) phénytoïne (anti-épileptique) acénocoumarol (anti-coagulant) diazépam (sédatif) oméprazole (inhib. pompe H+) cyclophosphamide (anticancéreux)	d-méthorphane codéine (antitussifs) fluoxétine (antidépresseur) halopéridol rispéridone (neuroleptiques)	érythromycine quinidine midazolam (sédatif) <div> <div> ergotamine (antimigraineux)  terfenadine  astémizole (anti-histaminiques)  cisapride (antiémétique)  verapamil (antagoniste du Ca)  lovastatine (hypocholestérolémiant) </div>  </div>
inhibiteurs	cimétidine quinolones macrolides	oméprazole isoniazide azole	quinidine (anti-arythmique) fluoxétine cimétidine ritonavir	azoles macrolides nb anti HIV
inducteurs	phénytoïne phénobarbital carbamazépine (anti-épileptiques) cigarette ritonavir	rifampicine	phénytoïne phénobarbital carbamazépine	rifampicine phénytoïne carbamazépine ritonavir

# Interactions médicamenteuses

## Pharmacocinétique

### élimination

- filtration glomérulaire: fraction libre (liaison aux protéines)
- sécrétion tubulaire : transports actifs
  - probenécid  $\searrow$  sécrétion des beta-lactames
  - P-glycoprotéine:  $\nearrow$  sécrétion fluoroquinolones, macrolides, azoles
- résorption tubulaire: transports actifs et passifs (influence du pH)
- diurétiques :  $\nearrow$  volume urinaire

# Interactions médicamenteuses

## Pharmacodynamie

antagonisme	antibiotique bactéricide + bactériostatique
synergie	aminoglycoside + beta-lactame
effets sec. additifs	aminoglycoside + vancomycine

## Effets pharmaceutiques

incompatibilité chimique beta-lactame + aminoglycoside

# Interactions médicamenteuses

## Facteurs influençant l'importance clinique des interactions entre antibiotiques et autres médicaments

- l'antibiotique :
  - dose
  - durée du traitement
  - taux sérique
- le médicament co-administré :
  - concentration sérique de base
  - index thérapeutique
  - nature de l'effet observé

# Interactions médicamenteuses et antibiotiques

## Interactions médicamenteuses avec les BETA-LACTAMES : CEPHALOSPORINES

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Alcool	Réction antabuse ("disulfiram-like")	- Documentation + - Importance +	- Décrit avec cefamandole, cefoperazone, cefmenoxime, ceftetan, latamoxef - Imprédictible; prévenir les patients
Aminoglycosides	Potentialisation des effets néphrotoxiques	<i>Genta/cefalotine</i> : - Documentation +++ - Sévérité ++ <i>Tobra/cefalotine</i> : - Documentation +	- Doses minimales et suivi strict de la fonction rénale - Éviter l'usage concomitant chez des patients à risque - Préférer une alternative moins toxique
Anticoagulants	↑ effet anticoagulant	- Documentation +/- - Importance +/-	- Seulement avec cefamandole, cefazoline, et céphalos ayant une chaîne méthyltetrazole: - Rare et non prédictible; attention pts à risque
Furosémide	↑ risque de néphrotoxicité	- Documentation +/- - Importance +/-	- Décrit avec cefaloridine et cefalotine; prudence si usage simultané
Probenecide	↑ Cp céphalosporine + ↑ risque néphrotoxicité avec cefaloridine et cefalotine	- Documentation +++ - Importance ++	- Utilisé pour atteindre des Cp + ↑ dans Tx gonorrhée (aussi pour des raisons économiques avec le cefuroxime)

# Interactions médicamenteuses et antibiotiques

## Interactions médicamenteuses avec les BETA-LACTAMES: PENICILLINES

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Allopurinol	↑ risque de rash cutané	- Documentation + - Importance +/-	- Avec l'amoxicilline et l'ampicilline - Pas de raison d'éviter l'usage concomitant
Aminoglycosides	Inactivation (des 2 AB) lors du mélange dans une solution intraveineuse  Inactivation chez les insuffisants rénaux sévères et les patients sous hémodialyse	- Documentation ++ - Importance ++  - Documentation + - Importance +	Ne pas mélanger dans la même solution - AG impliqués: genta-, tobra-, netilmycine - Pénicillines: carbeni-, ticar-, piperacilline  Quand usage concomitant nécessaire: ajuster la dose de pénicilline et mesure les Cp des 2 AB
Anticoagulants	↑ de l'effet anticoagulant	- Documentation +/- - Importance +/-	- Très rare; cas isolés - NB: (↓ effet anticoagulant possible si warfarine + dicloxacilline ou nafcilline)
B-bloquants	↓ Cp atenolol	- Documentation +/- - Importance +	- Décrit avec ampicilline 1g (- de risques si doses fractionnées) - Peu d'importance chez patients hypertendus - D + ↑ peut être nécessaire chez pts angoreux
Methotrexate (MTX)	↓ clearance MTX	- Documentation +/- - Importance +/-	- Toxicité aiguë très rare - Surveillance requise si usage concomitant
Probenecide	↑ Cp pénicilline	- Documentation + - Importance +	- Utilisé auparavant pour atteindre des Cp d'antibiotique + ↑ dans certaines pathologies
Tétracyclines (Tc)	↓ bactéricidie pénicilline (cf Tc bactériostatique)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant dans Tx de la méningite à pneumocoque et de la scarlatine - Si usage concomitant: donner pénicilline quelques heures avant Tc

# Interactions médicamenteuses et antibiotiques









## Interactions médicamenteuses avec les FLUOROQUINOLOONES (FQ)

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Antacides	↓ Cp FQ par formation de chélates insolubles avec les sels d'Al et de Mg	- Documentation ++ - Importance +/-	- Risque d'échec thérapeutique - Interaction plus importante avec les sels d'Al et de Mg qu'avec les sels de Ca - Séparer la prise d'au moins 2h
Solutions de nutrition entérale	<i>Idem supra</i>	<i>Idem supra</i>	- Décrit avec ciprofloxacine + solutions comme Ensure, Jevity, Pulmocare et Sustacal - Considérer la nécessité d'↑ les doses
Préparations à base de fer	↓ Cp FQ (par formation de chélates)	- Documentation + - Importance +	- Prendre la FQ au moins 2h avant la préparation de fer (mais pas l'inverse!)
Produits laitiers	↓ absorption FQ	<i>Idem supra</i>	- Décrit avec ciprofloxacine et norfloxacine
AINS	Risque de convulsions	- Documentation +/- - Importance +	- Très rare - Pas de raison valable pour éviter l'usage concomitant (sauf chez les épileptiques)
Anticoagulants oraux	Potentialisation de l'effet anticoagulant	- Documentation +/- - Sévérité ++	- Normalement pas d'interaction, mais dans de rares cas augmentation imprédictible de l'effet anticoagulant (avec risque de saignement) - Surveillance requise si usage concomitant
Anti-épileptiques	Moins bon contrôle de l'épilepsie (diminution du seuil épiléptogène)	- Documentation + - Sévérité +	- Interaction maladie-médicament plutôt que médicament-médicament - Éviter l'usage de FQ si patient épileptique
Ciclosporine	(1) Potentialisation de la toxicité rénale (2) Diminution des effets immunosupresseurs	- Documentation +/- - Importance +/-	(1) Décrit avec la ciprofloxacine et la norfloxacine (mais rare) (2) Décrit avec la ciprofloxacine - Pas d'interaction décrite avec l'ofloxacine, la péfloxacine et la lévofloxacine
Théophylline	↑ Cp théophylline (par inhibition des CYP 1A2 et 3A4) et risque de toxicité	Ciprofloxacine: - Documentation ++ - Importance +++	- Très bien documenté mais ne se développe pas chez tous les patients - Signes de toxicité endéans 2-3 jours - ↓ doses d'environ 50% peut être nécessaire - Moins de risque avec FQ autres que ciprofl.



# Interactions médicamenteuses et antibiotiques

## Interactions médicamenteuses avec les MACROLIDES

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
 Anti-H1: Terfénadine et Asthémizole	↑ Cp, risque de prolongation de l'espace QT (+ torsades de pointe)	- Documentation +++ - Importance +++ - Sévérité +++	- Usage concomitant contre-indiqué - Alternative: anti-H1 non sédatifs tels que la cétirizine et la loratadine (pas d'interaction)
 Benzodiazépines (BZD)	↑ Cp et prolongation de l'effet de la BZD	- Documentation ++ - Importance ++	- Midazolam/érythro et triazolam/érythro: très bien documenté - ↓ doses de BZD de 50-75% - Mêmes précautions avec midazolam/clarithro - Pas d'interaction entre azithro/midazolam
 Ciclosporine	↑ Cp ciclosporine	- Documentation ++ - Importance ++	- Erythro-, clarithro-, miocamycine: ajuster les doses et mesurer Cp ciclosporine - Roxithromycine: interaction minime - Azithro- et dirithromycine: pas d'interaction
 Carbamazépine (CBZ)	↑ Cp CBZ et risque d'intoxication	- Documentation ++ - Importance ++	- Clarithromycine: ↓ doses de 30-50%; mesurer Cp CBZ endéans 3-5 jours - Pas d'interaction avec la roxithromycine
 Cisapride	↑ Cp cisapride, prolongation de l'espace QT et risque d'arythmies ventriculaires	- Documentation +++ - Importance +++	- Usage concomitant du cisapride et de l'érythro/clarithromycine contre-indiqué - Probablement pas d'interaction avec azithro-
Digoxine	↑ Cp digoxine	- Documentation + - Importance ++	- Clarithro, érythro et roxithromycine: réelle interaction chez peu de patients (non prédictible); recherche signes de toxicité
Disopyramide	↑ Cp disopyramide, risque d'arythmies	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec clarithro et érythromycine - Usage concomitant sous surveillance
 Ergot (et dérivés)	Toxicité (ergotisme)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant (ou suivre de près)
 Statines	↑ Cp de la statine, risque de myopathie (+rhabdomyolyse)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant (ou prudence requise)
Tacrolimus	↑ Cp tacrolimus, et risque de néphrotoxicité	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec érythro- et clarithromycine - Si nécessaire ↓ doses tacrolimus
 Théophylline	↑ Cp théophylline, risque de toxicité ↓ Cp érythromycine	- Documentation + - Importance ++	- Pas présent chez tous les patients - Surveillance nécessaire; éventuellement ↓ doses théophylline

### Remarques:

- Les interactions d'intérêt clinique avec les anti-HIV ne sont pas reprises dans ce tableau  
 - De nombreuses autres interactions ont été décrites avec les macrolides (ou certains d'entre eux), mais dont l'importance clinique reste controversée ou peu documentée. Parmi celles-ci on retrouve des interactions avec les anti-coagulants oraux, la phénytoïne, l'amiodarone, la clozapine, la cimétidine.

# Interactions médicamenteuses et antibiotiques

Interactions médicamenteuses avec les aminoglycosides (AG)

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Relaxants musculaires et anesthésiques	Potentialisation de la néphrotoxicité et de l'otoxicité	- Documentation +++ - Importance +++ - Sévérité +++	- Usage concomitant toléré, mais être conscient du risque de potentialisation et de prolongation de l'effet de blocage neuromusculaire - Patients à risque: dysfonction rénale, hypocalcémie, faiblesse musculaire
Céphalosporines (céfalocone)	Potentialisation des effets néphrotoxiques	Genta/céfalocone: - Documentation +++ - Sévérité ++  Tobra/céfalocone - Documentation +	- Doses minimales et suivi strict de la fonction rénale - Éviter l'usage concomitant chez des patients à risque - Préférer une alternative moins toxique
Diurétiques de l'anse	Potentialisation / prolongation de l'effet de blocage neuromusculaire - Risque de dépression respiratoire fatale	- Documentation +/- - Importance - - Sévérité +/-	- Surveillance des Cp d'AG, des signes de toxicité rénale / oculaire (par prudence) - Très bien documenté chez l'animal, mais très peu chez l'homme
Ciclosporine	Potentialisation de la toxicité rénale	- Documentation +++ - Importance +++	- Éviter l'usage concomitant, ou suivre la fonction rénale de très près
Pénicillines	Inactivation (des 2 AB) lors du mélange dans une solution intraveineuse  Inactivation chez les insuffisants rénaux sévères et les patients sous hémodialyse	- Documentation ++ - Importance ++  - Documentation + - Importance +	Ne pas mélanger dans la même solution - AG impliqués: genta-, tobra-, netilmicine - Pénicillines: carbeni-, ticar-, piperacilline  Quand usage concomitant nécessaire: ajuster la dose de pénicilline et mesurer les Cp des 2 AB
Vancomycine	Potentialisation des effets néphrotoxiques	- Documentation + - Importance +	- Suivi de la fonction rénale, surtout chez les patients à risque

# Interactions médicamenteuses et antibiotiques



## Interactions médicamenteuses avec la RIFAMPICINE

Interactions liées à une induction enzymatique: la rifampicine est un inducteur enzymatique puissant du cytochrome P450. La conséquence est donc une accélération du métabolisme et une ↓ des Cp du médicament co-administré.

Classe	Médicament(s)	Attitude clinique / Remarques
Analgésiques	Paracétamol, alfentanyl, morphine	
Antiarythmiques	Disopyramide, Mexiletine, Propafenone, Quinidine	Suivi thérapeutique; ↑ D si nécessaire
Antibiotiques	Chloramphénicol, clarithromycine Doxycycline (chez métaboliseurs lents)	Clarithromycine: manque de données sur le risque d'échec thérapeutique
Anticoagulants	Acénocoumarol, warfarine, phenprocoumon	↑ D d'anticoagulant (jusqu'à 2-3x) selon le temps de prothrombine
Antidiabétiques	Tolbutamide, glibenclamide, repaglinide	↑ D si nécessaire; mesurer la glycémie Peu d'information pour les autres agents
Antiépileptiques	Phénytoïne, lamotrigine	Phénytoïne: mesurer Cp, ↑ D si nécessaire
Antifongiques	Fluconazole, itraconazole, kétoconazole, terbinafine	↑ D si nécessaire
Antagonistes calciques	Diltiazem, nifedipine, nimodipine, verapamil (+isradipine, nîcardipine, nisoldipine)	Importance clinique démontrée; suivi thérapeutique et ↑ D si nécessaire
B-bloquants	Bisoprolol, carvedilol, metoprolol, propranolol	Importance clinique faible
Benzodiazépines	Diazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam	↑ D peut être nécessaire; pas d'interaction avec temazepam (+ lorazepam, oxazepam)
Corticostéroïdes	Cortisone, dexaméthasone, fludrocortisone, hydrocortisone, méthylprednisolone, prednisone, prednisolone	↑ D de 2 à 3 x Pas d'interaction avec l'aldostérone
Contraceptifs	Contraceptifs oraux (et probablement implants)	Utiliser un moyen de contraception alternatif (jusqu'à 4-8 semaines après arrêt de rifamp)
Digitaliques	Digitoxine (+ digoxine)	↑ D digitoxine; moins de données pour digoxine (suivi thérapeutique recommandé)
Hypolipémiants	Fibrates (clofibrate), statines	Peu de données; mesurer paramètres lipidiques et ↑ D si nécessaire
Immuno-suppresseurs	Ciclosporine, tacrolimus	Risque de rejet de greffe; ↑ D ciclosporine de 3-5 x, ou utiliser une alternative à la rifamp.
Théophylline		Difficilement prédictible; suivi thérapeutique recommandé

# Interactions médicamenteuses et antibiotiques

## Interactions médicamenteuses avec les TETRACYCLINES (Tc)


Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Alcool	↓ Cp doxycycline et risque d'échec thérapeutique	- Documentation +/- - Importance ++	- Uniquement documenté avec la doxycycline chez les patients alcooliques - Alternative: doxycycline 2x/j au lieu de 1x/j, ou autre Tc
Antacides	↓ Cp Tc par formation de chélates insolubles avec les sels d'Al, de Ca et de Mg	- Documentation +++ - Importance ++	- Risque d'échec thérapeutique - Séparer la prise d'au moins 2-3h
Préparations à base de fer	↓ absorption Tc <u>et</u> sels de fer	- Documentation ++ - Importance ++	- Importance clinique dépend de la Tc utilisée, de l'intervalle de temps entre les prises, et de la préparation à base de fer utilisée - Éviter l'utilisation de la doxycycline et séparer les prises autant que possible
Produits laitiers	↓ absorption Tc	- Documentation ++ - Importance ++	- Ne pas prendre avec des produits laitiers - Moins important avec la doxycycline et la minocycline
Anti-épileptiques	↓ Cp doxycycline et risque d'échec thérapeutique	- Documentation + - Importance +/-	- Risque d'échec thérapeutique - ↑ dose ou donner 2x/jour; ou préférer une autre Tc
Pénicillines	↓ bactéricidie pénicilline (cf Tc bactériostatique)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant dans Tx de la méningite à pneumocoque et de la scarlatine - Si usage concomitant: donner pénicilline quelques heures avant Tc
Rétinoïdes	Risque de "pseudotumor cerebri" (hypertension intracrânienne bénigne)	- Documentation + - Importance +	- Éviter l'usage concomitant
Rifampicine	↓ Cp doxycycline et risque d'échec thérapeutique	- Documentation + - Importance +	- Uniquement chez les métaboliseurs lents - ↑ dose doxycycline si nécessaire



# Interactions médicamenteuses et antibiotiques

## Interactions médicamenteuses avec les SULFAMIDES

Le tableau résume essentiellement les interactions avec le cotrimoxazole (combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime)



Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Anticoagulants	↑ effet anticoagulant	- Documentation + - Importance ++	- Très bien décrit avec le cotrimoxazole - Risque de saignement si D pas ajustée
Azathioprine (AZT)	Toxicité hématologique chez transplantés rénaux	- Documentation + - Importance ++	- Risque fatal - Décrit avec le triméthoprime et cotrimoxazole
Ciclosporine	(1) ↓ Cp ciclosporine (2) ↑ risque néphrotoxicité	- Documentation +/- - Importance +	- (1) décrit surtout avec la sulfadiazine - (2) Risque faible avec le cotrimoxazole
Méthotrexate (MTX)	Risque de dépression médullaire (effet anti-folate)	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec le cotrimoxazole et triméthoprime - Éviter l'usage concomitant
Phénytoïne	↑ Cp phénytoïne	- Documentation + - Importance +	- Chez tous les patients, mais risque d'intoxication faible - Si usage concomitant: mesurer Cp (↓ doses phénytoïne si nécessaire)
Pyriméthamine (antimalarique)	Anémie mégaloblastique et pancytopenie (effet antifolate)	- Documentation +/- - Importance +	- Usage concomitant toléré - Surveillance hématologique si dose élevée
Sulfonamides (antidiabétiques)	Risque d'hypoglycémie	- Documentation +/- - Importance +/-	- Hypoglycémies aiguës rares - Information incomplète