



Anti-infectieux chez le patient polymédiqué : *effets indésirables, intolérance*

Pr Marc PACCALIN

Pôle de Gériatrie, CHU Poitiers





Déclaration d'intérêt de 2014 à 2024

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : BMS, GSK, Pfizer, Sanofi, Vifor-Pharma
- Intérêts indirects : aucun en lien avec cette présentation

Population qui vieillit

Transition démographique

- **Janvier 2025 : 68M606000 (2M3 DOM)**

Age	Millions	Hommes	Femmes
85+	2303661	1533477	1770184
[75-104]	7307306	2964824	4342482

- personnes âgées de ≥ 65 ans : 21,7%
- personnes âgées de ≥ 75 ans : 10,6% -> 14,6% en 2040

Année	Espérance de vie des femmes						Espérance de vie des hommes					
	à 0 an	à 1 an	à 20 ans	à 40 ans	à 60 ans	à 65 ans	à 0 an	à 1 an	à 20 ans	à 40 ans	à 60 ans	à 65 ans
2024 (p)	85,6	84,9	66,1	46,5	27,8	23,4	80,0	79,4	60,7	41,5	23,7	19,7

Population hétérogène

Clinical Frailty Scale

1. **Very Fit** – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age. 
2. **Well** – People who have no active disease symptoms but are less fit than Category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally. 
3. **Managing Well** – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking. 
4. **Vulnerable** – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being "slowed up," and/or being tired during the day. 
5. **Mildly Frail** – These people often have more evident slowing, and need help in high order ADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework. 
6. **Moderately Frail** – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing. 
7. **Severely Frail** – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months). 
8. **Very Severely Frail** – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness. 
9. **Terminally Ill** – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy < 6 months, who are not otherwise evidently frail. 

Where dementia is present, the degree of frailty usually corresponds to the degree of dementia:

- **Mild dementia** – includes forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.
- **Moderate dementia** – recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.
- **Severe dementia** – they cannot do personal care without help.

K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495

© 2011-2012 Version 1.3.
All rights reserved. Videx-Canada

à risque de syndromes gériatriques

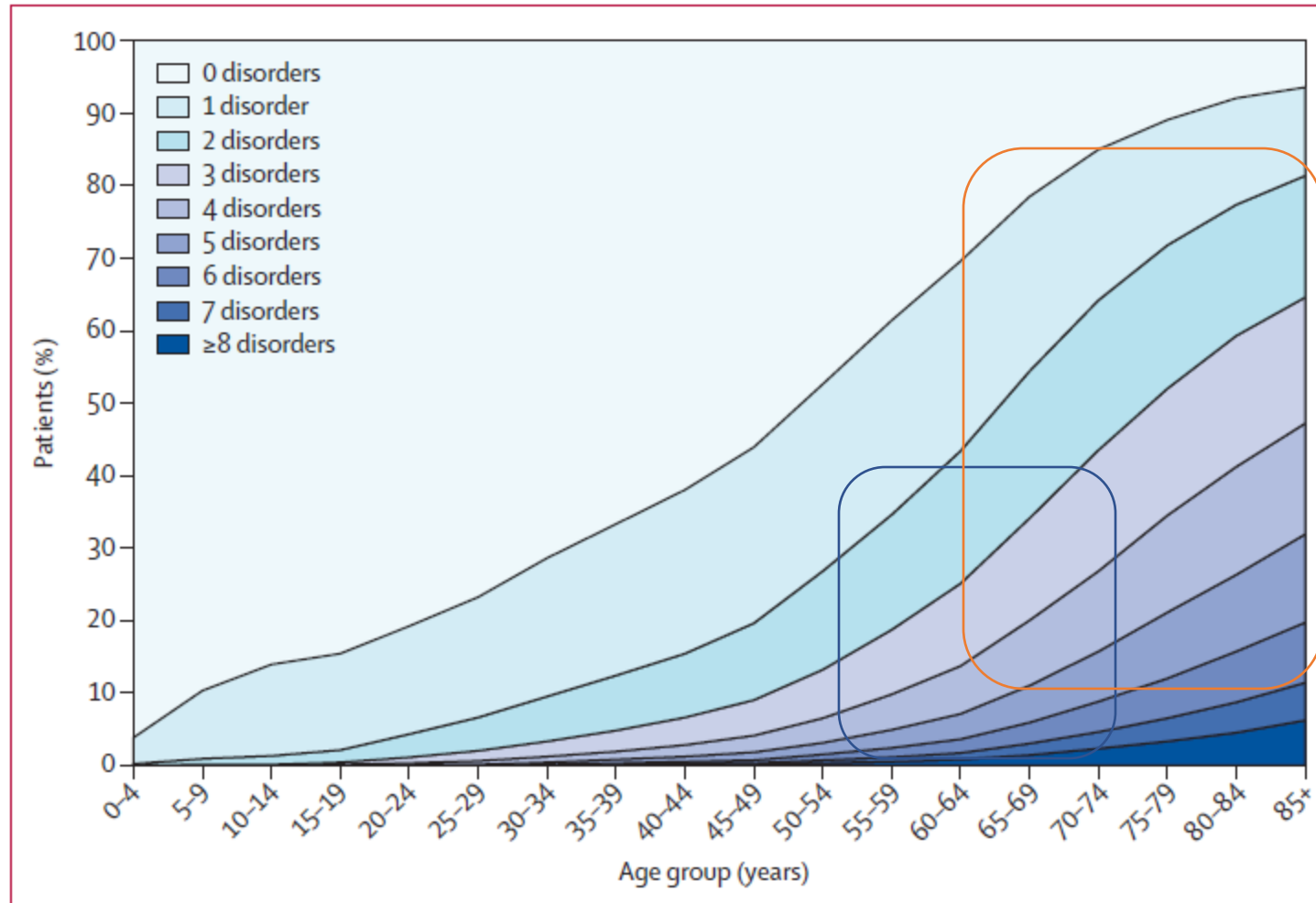
Déshydratation

Chutes à répétition

Syndrome confusionnel aigu

Dénutrition protéino-énergétique

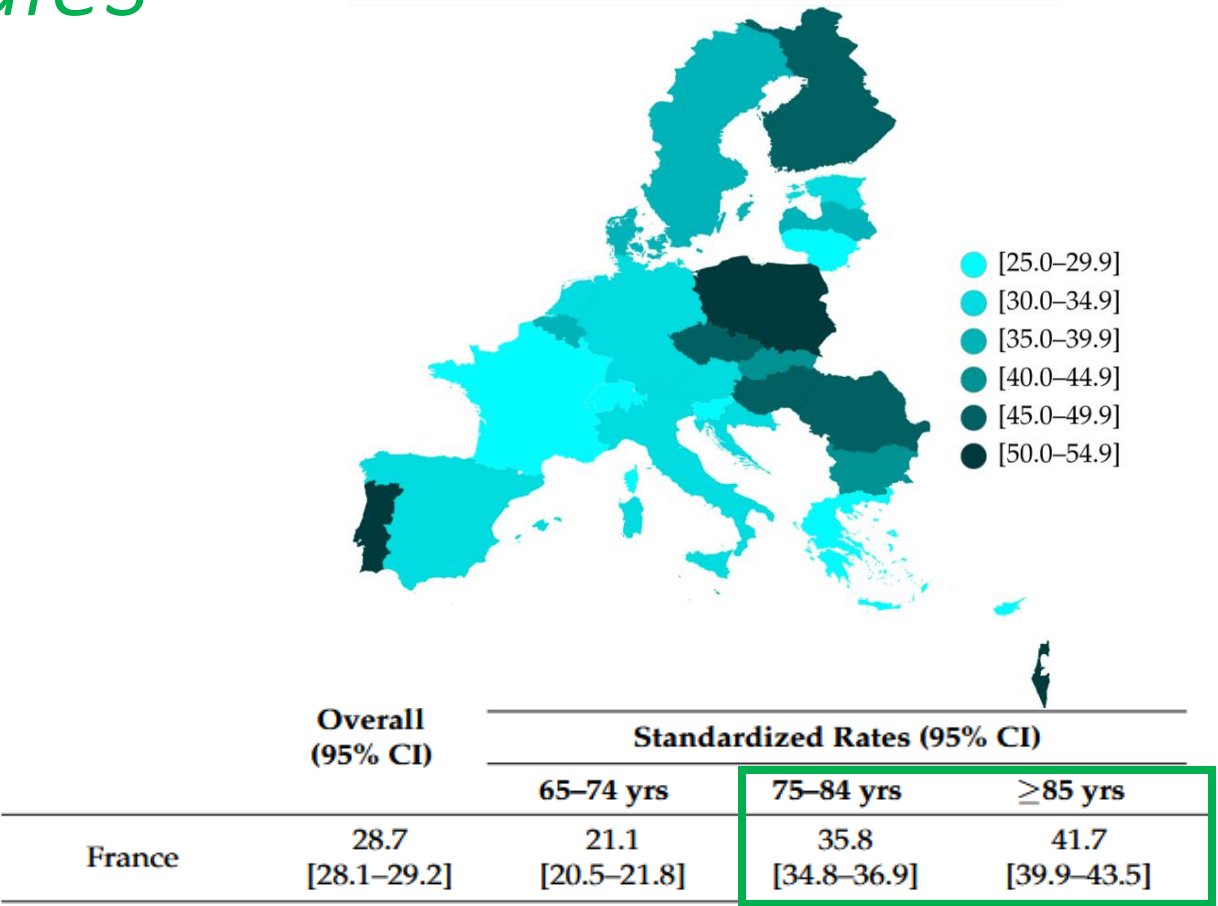
Qui dit vieillissement, dit : *cumul de maladies chroniques*



: Number of chronic disorders by age-group

Porte ouverte à la « polymédication »

≥5 molécules



Quels médicaments ?



Produit	DC I	Classe thérapeutique	Nb de boîtes	Montants remboursés	Nb de patients	Age moyen des patients	Nb moyen de boîtes délivrées par patient
DOLIPRANE	PARACETAMOL	ANTALGIQUES	308,2 M	265,1M€	36,1 M	45	8,5
DAFALGAN	PARACETAMOL	ANTALGIQUES	71,6 M	62,8M€	6,8 M	63	10,5
LEVOTHYROX	LEVOTHYROXINE SODIQUE	MEDICAMENTS DE LA THYROIDE	31,6 M	37,4M€	2,8 M	67	11,5
KARDEGIC	ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	ANTITHROMBOTIQUES	26,7 M	39,7M€	3,2 M	73	8,4
EFFERALGANME D	PARACETAMOL	ANTALGIQUES	23,9 M	20,7M€	2,6 M	61	9,0
ZYMAD	COLECALCIFEROL	VITAMINES	23,2 M	30,4M€	9,4 M	57	2,5
SERESTA	OXAZEPAM	PSYCHOLEPTIQUES	18,4 M	22,7M€	1,9 M	67	9,5
MACROGOL	MACROGOL	LAXATIFS	17,8 M	20,9M€	3,4 M	64	5,3
ELIQUIS	APIXABAN	ANTITHROMBOTIQUES	13,7 M	754,9M€	1,6 M	78	8,6
DAFALGAN CODEINE	CODEINE + PARACETAMOL	ANTALGIQUES	13,6 M	18,0M€	1,5 M	55	9,0
LAMALINE GELULE	PARACETAMOL EN ASSOCIATION SAUF AUX PSYCHOLEPTIQUES	ANTALGIQUES	13,4 M	14,2M€	2,1 M	61	6,3
VENTOLINE	SALBUTAMOL	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	12,8 M	33,4M€	5,2 M	40	2,5
METHADONE	METHADONE	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	12,3 M	27,4M€	0,1 M	43	170,4
IZALGI	PARACETAMOL + PSYCHOLEPTIQUES	ANTALGIQUES	12,1 M	14,3M€	2,4 M	58	5,1
AMOXICILLINE VIATRIS	AMOXICILLINE	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	11,5 M	17,9M€	4,5 M	43	2,5
PARACETAMOL BGA	PARACETAMOL	ANTALGIQUES	11,1 M	9,5M€	1,9 M	55	5,8
BISOPROLOL VIATRIS	BISOPROLOL	BETABLOQUANTS	10,7 M	34,8M€	1,2 M	73	9,0
ATORVASTATINE BGA	ATORVASTATINE	AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES	10,0 M	35,2M€	1,5 M	71	6,8
SPASFON CPR	PHLOROGLUCINOL	MEDICAMENTS POUR LES DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX	9,7 M	6,7M€	3,9 M	47	2,5
BISOPROLOL REF	BISOPROLOL	BETABLOQUANTS	9,7 M	31,4M€	1,1 M	73	9,1

Les 20 premiers médicaments en volumes représentent sur une année, à fin juin 2024, un total de plus de 660 millions de boîtes de médicaments dont près de la moitié pour le le paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®, et générique BGA) qui concentre à lui seul 415 M de boîtes de médicaments, délivrées en pharmacies de ville auprès de 43 M de patients distincts.

PARACETAMOL : Nombre de boîtes vendues : 251 743 964
ASPIRINE
LEVOTHYROXINE
VITAMINE D
METFORMINE
ESOMEPRAZOLE
FUROSEMIDE
PARACETAMOL CODEINE
BISOPROLOL
TRAMADOL
ATROVASTATINE
OMEPRAZOLE
AMOXICILLINE Nombre de boîtes vendues: 11 245 163
PANTOPRAZOLE
DICLOFENAC
ZOPICLONE
MACROGOL
KCL
PHLOROGLUCINOL
ALPRAZOLAM
ZOLPIDEM
ALLOPURINOL
RAMIPRIL
OXAZEPAM
ALGINATES
PAROXETINE
VACCIN GRIPPAL Nombre de boîtes vendues: 7 105 836

+ IPP
Metformine
Psychotropes

2017 : pharmacie de ville aux patients ≥60 ans

Données SNDS

N= 696498 ≥ 90 ans

- une médiane de 8 médicaments ;
- 5 médicaments ou plus (polymédication) dans plus de trois quarts des cas (77,7 %) ;
- 10 médicaments ou plus (hyperpolymédication) dans un tiers des cas (32,8 %).

Dans le top 8 des classes médicamenteuses **les plus prescrites** :

- les antihypertenseurs : 73,8 % ;
- les antalgiques : 58,8 % ;
- les antithrombotiques : 55,3 % (dont un tiers d'antiplaquettaires) ;
- la vitamine D : 51,1 % ;
- les psychotropes : 42 % ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : 36,7 % ;
- les médicaments de la constipation (25 % environ) ;
- les hypolipémiants (aux alentours de 20 %).

Pas forcément critiquable !

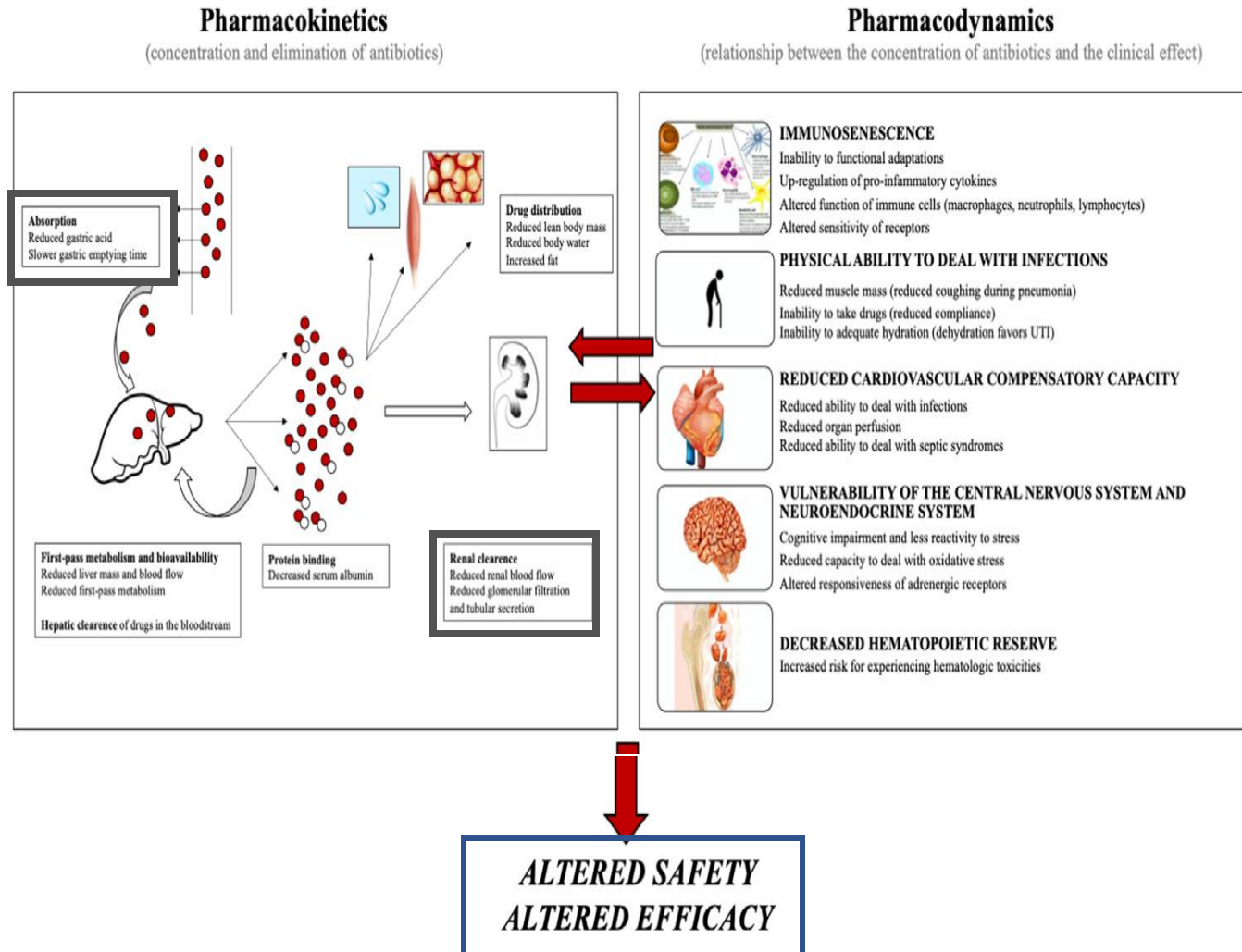
Personne, 81 ans

Cardiopathie ischémique + ostéoporose

BB + IEC + aspirine + statine + calcium + vitamine D + bisphosphonates
= 7 médicaments au quotidien appropriés pour traiter 2 pathologies

Au cours du vieillissement :

→ *modifications pharmacologiques*



Altération de fonctions d'organe ou de systèmes de régulation

Effet du médicament

- Diminution mécanismes de compensation du SNC
 - Sensibilité accrue aux psychotropes et aux opiacés
- Diminution du tonus postural (vieillesse musculaire)
 - Risque de chute avec psychotropes
- Diminution de la sensibilité des récepteurs catécholamines
- Sensibilité des barorécepteurs diminuée
- Sensibilité aux anticholinergiques

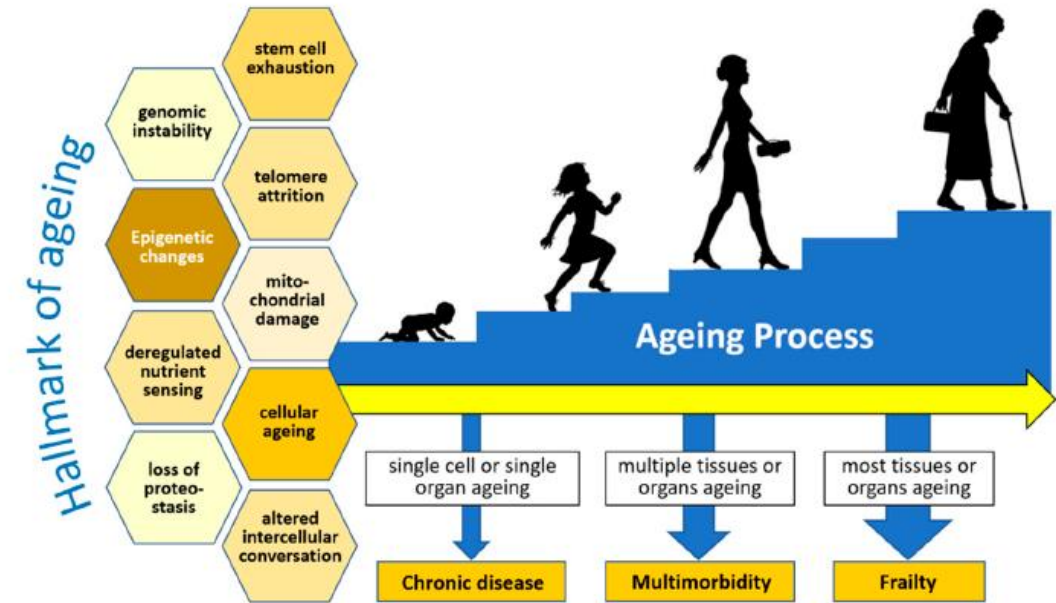
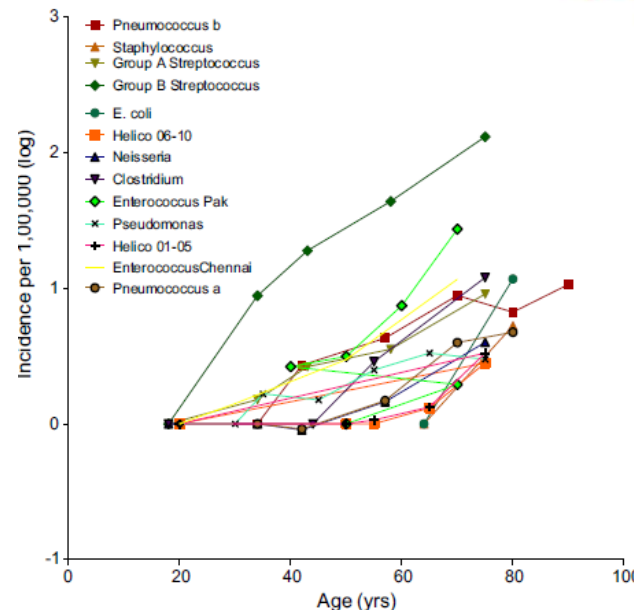
Population à risque infectieux majoré

• Paramètres locaux

- Diminution de l'efficacité de la toux
- Diminution de l'élasticité bronchiolaire
- Diminution de l'efficacité muco-ciliaire
- Mauvais état dentaire

• Paramètres généraux

- Dénutrition → sarcopénie
→ troubles de la déglutition
- Incontinence
- Polypathologie
- Polymédication



Consommatrice d'antibiotiques

ENQUÊTE NATIONALE DE PRÉVALENCE 2022 DES INFECTIONS NOSOCOMIALES ET DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

- **151 676 patients** (1155 ESP participants, 42,5 %) : **prévalence de 16,24%**
- **18,28% (65-84 ans) – 16,26% ≥85 ans**
 - Un patient / 6 hospitalisé recevait au moins un traitement antibiotique à usage systémique
 - Un patient / 2 en réanimation (49,19%), ¼ en médecine (25,72%) ou chirurgie (26,97%).
- **Les 5 molécules ou associations les plus prescrites en 2022 :**
 - association amoxicilline-acide clavulanique
 - ceftriaxone
 - association pipéracilline-tazobactam
 - amoxicilline
 - cotrimoxazole (triméthoprim-sulfaméthoxazole)

≈ 50 % des prescriptions d'antibiotiques

Antibiotiques et modifications pharmacocinétiques

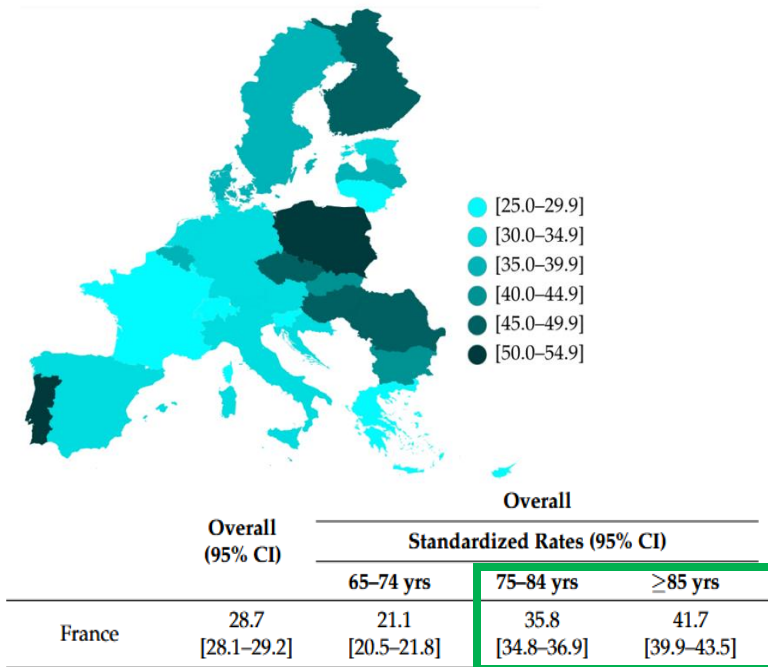
Processus	Modifications liées à l'âge
Absorption	Augmentation du pH gastrique, moindre taux de dissolution azolés
	Ralentissement de la vidange gastrique
	Réduction péristaltisme et flux sanguin du TD
	Réduction de la surface d'absorption
Distribution	Diminution du poids corporel
	Augmentation de la masse grasse ↗ demi-vie et toxicité des antibiotiques lipophiles (FQ, macrolides, cyclines)
	Diminution de l'eau corporelle ↗ toxicité βlactamines
	Réduction de l'albuminémie (↗ toxicité ceftria, clinda)
	Augmentation de α1-glycoprotéine acide
Métabolisme	Réduction du flux sanguin hépatique
	Réduction de l'activité métabolique
	↗ toxicité macrolides, FQ, azolés, antirétroviraux
Élimination rénale	Réduction du flux sanguin et du DFG
	Aminosides, βlactamines
	FQ, TMP/SMX

Impact des modifications pharmacocinétiques

Adapté de Soraci L, et al. Drugs Aging 2023

Processus	Modifications liées à l'âge	Impact clinique
Absorption	Augmentation du pH gastrique, moindre taux de dissolution azolés	Mineur
	Ralentissement de la vidange gastrique	
	Réduction péristaltisme et flux sanguin du TD	
	Réduction de la surface d'absorption	
Distribution	Diminution du poids corporel	Mineur
	Augmentation de la masse grasse ↑ demi-vie et toxicité des antibiotiques lipophiles (FQ, macrolides, cyclines)	
	Diminution de l'eau corporelle ↑ toxicité βlactamines	
	Réduction de l'albuminémie (↑ toxicité ceftria, clinda)	
	Augmentation de α1-glycoprotéine acide	
Métabolisme	Réduction du flux sanguin hépatique	Modéré (sauf maladie hépatique)
	Réduction de l'activité métabolique	
	↑ toxicité macrolides, FQ, azolés, antirétroviraux	
Élimination rénale	Réduction du flux sanguin et du DFG	Important
	Aminosides, βlactamines	
	FQ, TMP/SMX	

POLYMEDICATION : porte ouverte à IATROGENIE



Prescriptions inappropriées (over-, under, mis-use)

Interactions pharmacodynamiques

- Action synergique délétère
 - hypotensive, néphrotoxique, hémorragique, confusogène

Interactions médicamenteuses

- Modification d'activité du CYP3A4 (métabolisme hépatique)
 - la moitié des médicaments métabolisés par l'intermédiaire du CYP3A4
 - augmentation de l'activité enzymatique par substances inductrices (augmente le métabolisme donc l'élimination du médicament)
 - diminution de l'activité par substances inhibitrices

Chaque nouvelle spécialité prescrite, augmente la probabilité d'un effet indésirable de 12 à 28 %

Bonanno EG ,et al. J Clin Med 2025

Cnam, Système national des données de santé - Données France entière de juillet 2021 à juin 2022, tous régimes ANSM. Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes

Vieillessement

Vieillessement Polypathologie

Vieillessement Polypathologie Polymédication

Vieillessement Polypathologie Polymédication Interactions

Vieillessement Polypathologie Polymédication Anti-infectieux Iatrogénie

Quelles conséquences quand
polymédication + antibiotique ?



Interactions médicamenteuses

Table 2 Drug–drug interactions

Antimicrobial agent	Interacting drugs → adverse side effect
Aminoglycosides [120]	Amphotericin B, cyclosporin, cisplatin, loop diuretics, tacrolimus, vancomycin → ↑ nephrotoxicity
Amoxicillin, ampicillin [121, 122]	Allopurinol → rash
Fluoroquinolones [123–126]	Medications containing aluminum, iron, magnesium, or zinc; antacids; sucralfate → ↓ absorption of fluoroquinolones
Ciprofloxacin	Antiarrhythmics → ventricular arrhythmias Calcium-containing supplements ↓ absorption of ciprofloxacin Theophylline → ↑ theophylline concentration Warfarin → ↑ bleeding risk
Linezolid [127]	Serotonergic drugs (MAOIs, TCAs, SSRIs) → serotonin syndrome
Azithromycin [128]	Drugs containing aluminum or magnesium → ↓ azithromycin absorption
Clarithromycin and erythromycin [129–131]	Calcium channel blockers, HMG-Co-A reductase inhibitors, cyclosporine, digoxin, theophylline, and warfarin; DOACs → ↑ concentration of interacting drugs; ↑ concentration of the antibiotic (calcium channel blockers).
Metronidazole [132]	Warfarin → ↑ bleeding risk Alcohol → disulfiram-like reaction
Rifampin [133]	Antacids → ↓ rifampin concentration Antiarrhythmics, benzodiazepines, calcium channel blockers, corticosteroids, digoxin, enalapril, estrogens and/or progestins, methadone, phenytoin, tamoxifen, theophylline, valproate, voriconazole, warfarin, DOACs → ↓ concentration of the interacting drugs
Tetracyclines [134–138]	Drugs containing aluminum, calcium, iron or magnesium; bismuth subsalicylate → ↓ tetracycline absorption Digoxin → ↑ digoxin toxicity
Triazole antifungals [139–141]	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and rifampin → ↓ concentration of antifungals Antiarrhythmics, benzodiazepines, calcium channel blockers, corticosteroids, digoxin, HMG-CoA reductase inhibitors, sulfonylureas, warfarin, DOACs → ↑ concentration of interacting drugs
Itraconazole, ketoconazole	Antacids, H ₂ -receptor antagonists, PPIs → ↓ antifungal absorption
Voriconazole	Phenytoin, PPIs → ↑ concentration of interacting drugs
Trimethoprim-sulfamethoxazole [142]	Phenytoin → ↑ phenytoin concentration Sulfonylureas → hypoglycemia Warfarin → ↑ bleeding risk ACE inhibitors, potassium-sparing diuretics → hyperkalemia

ACE angiotensin-converting enzyme, *DOACs* direct oral anticoagulants, *HMG-CoA* 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, *MAOIs* monoamine oxidase inhibitors, *PPIs* proton pump inhibitor, *SSRIs* selective serotonin reuptake inhibitors, *TCAs* tricyclic antidepressants

Intolérance

ADR and DDI Antimicrobial	Neurologic/ Psychiatric	Hematologic	Hemostaseologic	Endocrinologic/ Metabolic	Cardiac	Others
Anidulafungin	Convulsions			Hypokalemia Hyperglycemia		Hepatic dysfunction
						Risk of rhabdomyolysis with atorvastatin, lovastatin, simvastatin
			Contraindicated with all currently available DOACs and ticagrelor, severe risk of hemorrhage		QT prolongation and tachyarrhythmia Reduces amiodarone metabolism and vice versa	Increase in blood levels and effects of calcineurin inhibitors and mTORIs Increase in bioavailability and effects of several virustatics, e.g., remdesivir * and nirmatrelvir /ritonavir for COVID-19 therapy
Azoles						
	No concomitant use of valproic acid/sodium valproate/valpromide: 60-100% decrease in valproic acid levels in about two days	Thrombocytosis		High-sodium content		Hepatic dysfunction Probenecid (potent inhibitor of organic anion secretion by renal proximal tubule cells) inhibits renal excretion
Carbapenems	Hallucinations, dizziness, seizures Generalized seizures Imipenem/clasitin and ampicilulacine	Thrombocytopenia				
						Hepatobiliary disorders
				Hyperkalemia		Life-threatening cutaneous reactions
				Hyponatremia		Enhanced effect with probenecid, sulfipyrazone, indometacin, phenylbutazone, salicylate
Cotrimoxazole				Metabolic acidosis		Reduced serum cyclosporine concentrations with risk of transplant rejection
				Note thyroid function		Other medicinal productsassociated with myopathy should be temporarily discontinued, creatine phosphokinase (CPK) levels must be measured at baseline and at regular intervals
						Elevated transaminase levels
Daptomycin	Anxiety, insomnia, dizziness, headache	Anemia	False prolongation of prothrombin time (PT) and elevation of international normalized ratio (INR) with certain recombinant thromboplastin reagents		NSAIDs and COX-2 inhibitors elevate plasma levels	
						Eosinophilic pneumonia
						Obesity increases daptomycin mean AUC0-∞
						In elderly patients, AUC0-∞ about 58% higher
						Ciprofloxacin may increase cyclosporine (CSA) bioavailability and elevate the risk of CSA-induced neurotoxicity and nephrotoxicity
						Inherent risk of QT prolongation is increased with a broad spectrum of drugs such as macrolides, azoles, antipsychotics, class IA and III antiarrhythmics, tricyclic antidepressants
						Aneurysm, aortic dissection, tendon rupture
						Myalgia
						Inhibits via CYP1A2 the metabolism of theophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxetine
						Tachycardia
						Risk of valvular regurgitation/insufficiency
						Contraindicated with tizanidine
						Contraindicated with methotrexate
						Hepatic dysfunction
Fluoroquinolones	Psychomotor hyperactivity/ agitation, confusion, depression			Hyperglycemia		

Macrolides		Contraindicated with all currently available DOACs, ticagrelor, severe risk of hemorrhage		QT prolongation and tachyarrhythmia	Risk of rhabdomyolysis with atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Cave: three categories to be differentiated in terms of their interaction characteristics				Reduced amiodarone metabolism and vice versa	Increase in blood levels and effects of calcineurin inhibitors and mTORIs
				Reduced azole metabolism and vice versa	Increased bioavailability and effects of several virustatics, e.g., remdesivir * and nirmatrelvir /ritonavir for COVID-19 therapy
Piperacillin/ Tazobactam	Insomnia	Activated partial thromboplastin time and bleeding time prolonged	Hypematremia: 217 mg of sodium per vial of powder for solution for infusion		In elderly patients, mean half-life for piperacillin and tazobactam was 32% and 55% longer
		Reduces plasma level and effects of all currently available DOACs and ticagrelor			Caution in elderly patients with decrease in renal function, especially if there is evidence of liver function impairment
		Vitamin K-dependent coagulation and severe bleeding Supplemental vitamin K administration should be considered when appropriate (vitamin K deficiency, hypoprothrombinemia)	Reduces bioavailability of oral contraceptives	Rifampicin strongly induces CYP2C19, resulting in both an increased level of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition, which, in particular, might potentiate the risk of bleeding; avoid combination	Severe cutaneous adverse reactions (SCARs)
Rifampicin		Avoid concomitant use of rifampicin with other antibiotics causing vitamin K-dependent coagulopathy such as cefazolin (or other cephalosporins with N-methyl-thiotetrazole side chain) as it may lead to severe coagulation disorder	Enzyme induction with enhanced metabolism of endogenous substrates as adrenal hormones, thyroid hormones, and vitamin D		Reduced blood levels and effects of calcineurin inhibitors and mTORIs with risk of transplant rejection
					Reduced bioavailability and effects of several virustatics, e.g., remdesivir * and nirmatrelvir /ritonavir for COVID-19 therapy
					Loss of efficacy of caspofungin, dosage increase in caspofungin necessary
					Contraindicated with voriconazole (treatment failure), reduced effects of azoles
					Reduced or loss of effect of a broad spectrum of drugs
					Close monitoring for the development of superinfection
					Hyperbilirubinemia, hepatic injury, pancreatitis
Tigecycline		Prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time(aPTT), hypofibrinogenemia			P-gp substrate Cave: inhibitors such as azoles or macrolides enhance bioavailability and effects and P-gp inducers such as rifampicin decrease tigecycline bioavailability and effects
					Increases serum concentrations of calcineurin inhibitors
					Monitoring of serum concentrations
Vancomycin	Ototoxicity, periodic testing of auditory function	Thrombocytopenia, neutropenia, agranulocytosis, eosinophilia		Anesthetic-induced myocardial depression may be enhanced by vancomycin	Adapted according to weight, age, and renal function
					“red man’s syndrome”
					Dyspnea, stridor

Toxicité

Table 3 Adverse drug reactions to antibiotics

Antimicrobial agents	Common adverse reactions	Adverse reactions at increased risk in older adults
Aminoglycosides [170–174]	Nephrotoxicity, ototoxicity	Nephrotoxicity, ototoxicity
Tetracyclines [176, 177]	Photosensitivity, cutaneous infections, esophagitis, hepatotoxicity, pancreatitis	–
Sulfonamides and trimethoprim [171–173]	Nephrotoxicity, gastrointestinal intolerance, hypersensitive reactions, dermatologic reactions	Nephrotoxicity, neurotoxicity
Polymyxins [101, 169]	Nephrotoxicity and neurotoxicity	Nephrotoxicity
Oxazolidinones [101, 172]	Thrombocytopenia, neurotoxicity	–
Macrolides [102, 175, 176]	Gastrointestinal intolerance, hepatotoxicity, cardiotoxicity, ototoxicity	Ototoxicity, neurotoxicity
Glycopeptide [171, 175]	Nephrotoxicity, ototoxicity, red man syndrome	Nephrotoxicity
Lipopeptides [179]	Nausea, muscle toxicity, eosinophilic pneumonia	–
β-Lactams [171, 173, 180–188]	Hypersensitive reactions, gastrointestinal intolerance	Nephrotoxicity, neurotoxicity <i>Clostridioides difficile</i> infection (broad-spectrum penicillins and combinations, third/fourth-generation cephalosporins, carbapenems)
Fluoroquinolones [189–191]	Tendinopathy, <i>Clostridioides difficile</i> infection, cardiotoxicity	Tendinopathy, neurotoxicity, <i>Clostridioides difficile</i> infection
Nitroimidazoles [172]	Neurotoxicity, cardiotoxicity	–
Nitrofurans [101, 172]	Neurotoxicity	Neurotoxicity
Lincosamides [175, 183]	<i>Clostridioides difficile</i> infection	<i>Clostridioides difficile</i> infection

Exemple

Homme de 78 ans, ACFA sous warfarine

Diverticulite aiguë : prescription de métronidazole

Et donc ?

Homme de 78 ans, ACFA sous warfarine

Diverticulite aiguë : prescription de métronidazole

Hématome spontané au bras, INR à 6,5.

Interaction métronidazole/warfarine : inhibition du métabolisme hépatique de la warfarine

→ surdosage et risque hémorragique.

Focus sur des interactions classiques

Bêta-lactamines : Généralement **peu d'interactions cliniquement significatives**

- **Amoxicilline + allopurinol** : risque accru d'éruption cutanée
- **Pénicillines + méthotrexate** : accumulation possible du méthotrexate
- ⚠ Carbapénèmes : réduisent l'efficacité du **valproate** → risque de convulsions

Sulfaméthoxazole/triméthoprim

- **Inhibe CYP2C9** → augmente les concentrations de :
 - Warfarine (AVK) → risque hémorragique
 - sulfonylurées
- **Risque d'hyperkaliémie** (⚠ IEC, ARA II, spironolactone)

Fluoroquinolones

- **Risque** :
 - **Abaissement du seuil épileptogène** (⚠ antidépresseurs, tramadol)

Rifampicine

- **Puissant inducteur enzymatique (CYP3A4, CYP2C9, P-gp)**
- **Réduit l'efficacité** de nombreux médicaments :
 - Contraceptifs oraux
 - Anticoagulants
 - Antirétroviraux
 - Corticoïdes, antiépileptiques, antidiabétiques

Macrolides

Interaction principale : inhibition du CYP3A4 (érythro et clarithro)

- ⚠ Risques :
 - **Allongement de l'intervalle QT** → risque de torsades de pointes (amiodarone, antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques)
 - **Augmentation des concentrations** : statines, benzodiazépines, colchicine, AOD, AVK, antidiabétiques oraux, ciclosporine

ADR and DDI Antimicrobial	Neurologic/ Psychiatric	Hematologic	Hemostaseologic	Endocrinologic/ Metabolic	Cardiac	Others
Linezolid	Cave: linezolid is a reversible, nonselective inhibitor of monoamine oxidase (MAOI)	Thrombocytopenia				Not to be used, unless monitoring of blood pressure in patients with uncontrolled hypertension, pheochromocytoma, carcinoid, thyrotoxicosis, bipolar depression, schizoaffective psychosis, acute confusion conditions
	Serotonin syndrome associated with the coadministration of serotonergic agents					Not with serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, serotonin 5HT1 receptor agonists (triptans), direct- or indirect-acting sympathomimetics (including adrenergic bronchodilators, pseudoephedrine and phenylpropanolamine), vasopressor agents (e.g., epinephrine, norepinephrine), dopaminergic agents (e.g., dopamine, dobutamine), pethidine, or buspirone, high-tyramine foods
	Neuropathy (optic and peripheral)					
	Neither with inhibitors of monoamine oxidase A (e.g., phenelzine) or B inhibitors (e.g., phenelzine, isocarboxazid, selegiline, moclobemide), nor with one of these drugs taken within the last 2 weeks					
	Malignant neuroleptic syndrome					
	Taste disorders (metallic taste), dizziness, insomnia					Increased transaminases, lipase, CPK, LDH

1. Apparition, suite à l'ajout ou l'augmentation d'un agent sérotoninergique, d'au moins 4 de ces symptômes majeurs (ou 3 majeurs et 2 mineurs)	
Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
État mental	
Trouble de la conscience	Agitation
Humeur élevée	Insomnie
Trouble de la vigilance/Coma	
Symptômes neurologiques	
Myoclonies	Ataxie
Tremblements	Mydriase
Frissons	Akathisie
Rigidité	
Hyperréflexie	
Symptômes végétatifs	
Fièvre	Tachycardie
Sueur	Tachypnée/dyspnée
	Diarrhées
	Hyper/hypotension
2. Les éléments cliniques présentés ne sont pas antérieurs à la mise en place de la substance sérotoninergique	
3. Les autres étiologies (ex. : infectieuses, métaboliques, endocrines) ont été exclues	
4. Ces éléments ne sont pas en lien avec un traitement par neuroleptique	

Fluoroquinolones

Simultaneous administration with tube feeds is not recommended due to the minerals, and explicitly, divalent cations. There are interactions with antacids, iron, zinc, magnesium, sucralfate, calcium, didanosine, oral nutritional solutions, and dairy products. Ciprofloxacin should be administered 2 h before or at least 4 h after these products [21].



Que
faire?

1. Y penser !

en termes de prescription inappropriée : 2 antibiotiques dans le top 20 !

- 24 954 interventions pharmaceutiques

Dénomination Commune Internationale	IP majoritaire					
	Motif	n	(%)	Exemples d'IP	Modalité d'intervention	Taux d'acceptation (%)
Paracétamol	4. Surdosage	1 635	(84)	Adaptation à l'âge ou la fonction rénale	G1. Adaptation posologique	86,1
Enoxaparine	3. Sous-dosage	351	(33)	Posologie infra thérapeutique (adaptation poids, anti-Xa, ...)	G1. Adaptation posologique	50,1
	4. Surdosage	319	(30)	Posologie supra-thérapeutique (adaptation poids, anti-Xa, fonction rénale ...)	G1. Adaptation posologique	80,9
Morphine	2. Indication Non Traitée	501	(59)	Absence de prophylaxie pour la constipation	A1. Ajout	78,4
	5. Médicament non indiqué	64	(7)	Présence de 3 paliers d'antalgie	B1. Arrêt	84,4
Pantoprazole	4. Surdosage	323	(48)	Prescription à double dose sans motif médical	G1. Adaptation posologique	75,5
	8. Voie et/ou administration non appropriée	210	(31)	Relai possible par voie orale	C1. Substitution/échange	85,2
Héparine calcique	1.Non-conformité aux référentiels	245	(50)	Traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux chez patients avec fonction rénale normale	C1. Substitution/échange	63,7
	4. Surdosage	75	(15)	Posologie supra-thérapeutique (selon poids, valeur biologique, etc.)	G1. Adaptation posologique	82,9
Tramadol	4. Surdosage	170	(35)	Posologie supra-thérapeutique	G1. Adaptation posologique	82,3
	1.Non-conformité aux référentiels	137	(28)	Non recommandé chez le sujet âgé	B1. Arrêt	75,9
Vildagliptine	4. Surdosage	256	(61)	Posologie supra-thérapeutique (adaptation selon clairance ou associations médicamenteuses)	G1. Adaptation posologique	78,9
Chlorure de Potassium	2. Indication non traitée	220	(54)	Hypokaliémie non prise en charge	A1. Ajout	88,2
Zopiclone	4. Surdosage	238	(80)	Posologie non adaptée au sujet âgé	G1. Adaptation posologique	66,0
Apixaban	3. Sous dosage	173	(60)	Posologie non adaptée selon critères (âge, poids, fonction rénale, etc.)	G1. Adaptation posologique	48,5
	4. Surdosage	81	(28)	Posologie non adaptée selon critères (âge, poids, fonction rénale, etc.)	G1. Adaptation posologique	80,2

Allopurinol	4. Surdosage	246	(86)	Posologie non adaptée selon la fonction rénale	G1. Adaptation posologique	76,8
Esomeprazole	8. Voie et/ou administration non appropriée	99	(35)	Prescription de la forme sachet réservée à la pédiatrie	C1. Substitution/échange	92,9
	4. Surdosage	66	(23)	Prescription à double dose sans motif médical	G1. Adaptation posologique	71,2
Sulfaméthoxazole et Triméthoprim	4. Surdosage	86	(32)	Posologie non adaptée à la fonction rénale ou à l'indication	G1. Adaptation posologique	72,1
	2. Indication Non Traitée	79	(29)	Absence d'acide folique en prophylaxie de l'anémie au long cours	A1. Ajout	82,3
Pipéracilline et Tazobactam	4. Surdosage	136	(52)	Posologie supra-thérapeutique selon la fonction rénale	G1. Adaptation posologique	81,6
Fluindione	4. Surdosage	80	(32)	Posologie supra-thérapeutique selon l'INR	G1. Adaptation posologique	85,0
	3. Sous dosage	54	(22)	Posologie infra-thérapeutique selon l'INR	G1. Adaptation posologique	79,6
	10. Monitoring à suivre	44	(18)	Absence de dosage d'INR récent	E1. Suivi thérapeutique	90,9
Sulfonate de polystyrène	2. Indication Non Traitée	176	(71)	Hyperkaliémie non prise en charge	A1. Ajout	65,9
Métoclopramide	4. Surdosage	154	(64)	Posologie supra-thérapeutique selon la fonction rénale	G1. Adaptation posologique	85,1
Ondansétron	5. Médicament non indiqué	170	(75)	Médicament non stoppé post-chirurgie	B1. Arrêt	78,2
Périndopril	4. Surdosage	129	(61)	Méconnaissance de l'équivalence de dose présente au livret thérapeutique	G1. Adaptation posologique	70,5
Colchicine	4. Surdosage	139	(69)	Posologie supra-thérapeutique selon la fonction rénale	G1. Adaptation posologique	75,5

2. Adapter les posologies - Réévaluer

ANTIBIOTIQUES	FONCTION RÉNALE NORMALE	STADE 2 89-60 ML / MIN	STADE 3 59-30 ML / MIN	STADE 4 29-15 ML / MIN	STADE 5 < 15 ML / MIN
AMOXICILLINE / AC. CLAVULANIQUE PO	1000mg/12h 1000mg/8h	1000mg/12h 1000mg/8h	625mg/12h 1000mg/12h	1000mg/24h	625mg/24h
CEFTRIAXONE IV	2000mg/24h 2000mg/12h	2000mg/24h 2000mg/12h	2000mg/24h 2000mg/12h	2000mg/24h 2000mg/12h	2000mg/24h 2000mg/12h
CÉFUROXIME PO	500mg/12h	500mg/12h	250mg/12h	250mg/12h	250mg/24h
CIPROFLOXACINE PO	500mg/12h 750mg/12h	500mg/12h 750mg/12h	500mg/12h 750mg/12h	250mg/12h 500mg/12h	250mg/12h 250mg/12h
CLINDAMYCINE PO	600mg/8h	Pas d'adaptation			
CO-TRIMOXAZOLE PO	800/160mg /12h	800/160mg /12h	800/160mg /12h	800/160mg /24h	800/160mg /24h ¹
ERTAPÉNÈME IV	1000mg/24h	1000mg/24h	750mg/24h	750mg/24h	500mg/24h
LÉVOFLOXACINE PO	500mg/12h	500mg/12h	250mg/12h	250mg/24h	125 mg/24h
MÉTRONIDAZOLE PO	500mg/8h	Pas d'adaptation			Contre indiqué ²
VANCOMYCINE IV	1000mg/ 12h	750mg/12h	500mg/12h	500mg/24h	500mg/48h

AZITHROMYCINE PO	500mg/24h	500mg/24h	500mg/24h	500mg/24h	250mg/24h
NITROFURANTOINE PO	100mg/12h	100mg/12h	100mg/12h ³	Cont	
FOSFOMYCINE PO	3000mg/24h	3000mg/24h	3000mg/24h	3000mg/24h	3000mg/24h
FLUCONAZOLE PO	400mg/24h	400mg/24h	300mg/24h	200mg/24h	200mg/24h

Diagnostic ?



Cristallurie

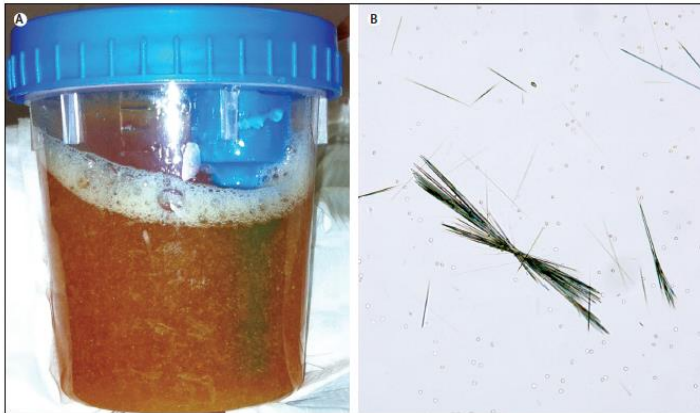


Figure: Cloudy urine with a granular appearance (A) containing large typically aggregated needle-shaped crystals of amoxicillin (B)

Quand posologie amox ≥ 150 mg/kg/j
Prévalence 24-44%

3. Des réflexes

- Séjour hospitalier

- Evaluation globale : cognitive, nutritionnelle (IMC), autonomie
- Reconstituer l'ordonnance complète
 - Vérifier la capacité d'observance
 - Vérifier la posologie : AOD, ADO
 - Respect des contre-indications
 - Ne pas se priver de déprescrire
 - IPP, fibrates, sulfamides hypoglycémiants

- Tracer et diffuser tout effet indésirable

- Sepsis

- Vigilance sur posologie furosemide
- Vigilance sur posologie paracetamol

4. Plaidoyer pour la Pharmacie clinique

la conciliation médicamenteuse

- Nombreux atouts
 - Multidisciplinaire
 - Vérifie l'indication
 - Posologies adaptées
 - Déprescription
 - Limite les interactions
 - Améliore l'observance
 - Sécurité, efficience
 - Réduit la iatrogénie et les hospitalisations
 - Sensibilise aux surveillances sériques
 - Intérêt économique

Temps de réflexion

ajuster, remplacer, arrêter temporairement ou définitivement, programmer la surveillance biologique

Antibiotique	Traitement chronique concerné	Pourquoi ?	Que faire ?
Clarithromycine / Érythromycine	Statines (simvastatine, atorvastatine)	Inhibition CYP3A4 → risque de rhabdomyolyse	Arrêter temporairement la statine (5-7 jours) ou utiliser azithromycine
	Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	Sédation excessive	Suspendre si possible ou choisir un autre antibiotique
Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine)	Antiépileptiques ou tramadol	Abaisse le seuil épileptogène	Surveiller ou ajuster les doses si possible
	Antidiabétiques sulfamides (glibenclamide)	Hypoglycémie sévère (effet ↑)	Adapter la dose ou suspendre temporairement ou définitivement le sulfamide
	Multivitamines/calcium/fer	Chélation digestive → réduction efficacité de l'antibiotique	Espacer la prise de 2-3h minimum
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (Bactrim)	IEC / ARA II / spironolactone	Risque d'hyperkaliémie sévère	Arrêter temporairement spironolactone ± adapter IEC/ARA II
	AVK (warfarine)	↑ INR par inhibition du CYP2C9	Surveillance INR renforcée ou changement d'antibiotique
Rifampicine	Anticoagulants oraux, contraceptifs, antiépileptiques, statines	Induction enzymatique → ↓ efficacité	Changer le traitement chronique si possible, ou surveiller très étroitement
Macrolides, fluoroquinolones, moxifloxacine	Médicaments allongeant le QT (amiodarone, antipsychotiques, certains ADT)	Risque d'arythmie grave	Arrêt temporaire ou remplacement du médicament prolongateur de QT

Outils d'aide à la révision de la prescription chez le sujet âgé

- La **liste STOPP/START V2** (2015) : propose une liste de critères évaluant les traitements médicamenteux prescrits chez le sujet âgé (> **65 ans**)
 - **Outil en ligne**
- La **liste de Laroche** (2007) : propose une liste de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez le sujet âgé (> **75 ans**)
 - **Avantages** : outil adapté à la pratique médicale française ; proposition d'alternatives pour chaque MPI
- Les **critères de Beers** (2019) : propose une liste de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez le sujet âgé (> **65 ans**)
- Le **site Pimcheck** : outil d'aide à la prescription médicamenteuse, développé par les HUG et l'AP-HP, ayant pour objectif de diminuer les prescriptions inappropriées
- Le **guide PAPA** (payant) : guide réalisé par la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et le Conseil National Professionnel de gériatrie (CNP) regroupant 42 fiches de « bonne prescription médicamenteuse » adaptées aux sujets âgés >75 ans et destiné aux professionnels de santé.



Thesaurus ANSM
Trop de messages tuent le message
IA demain ?

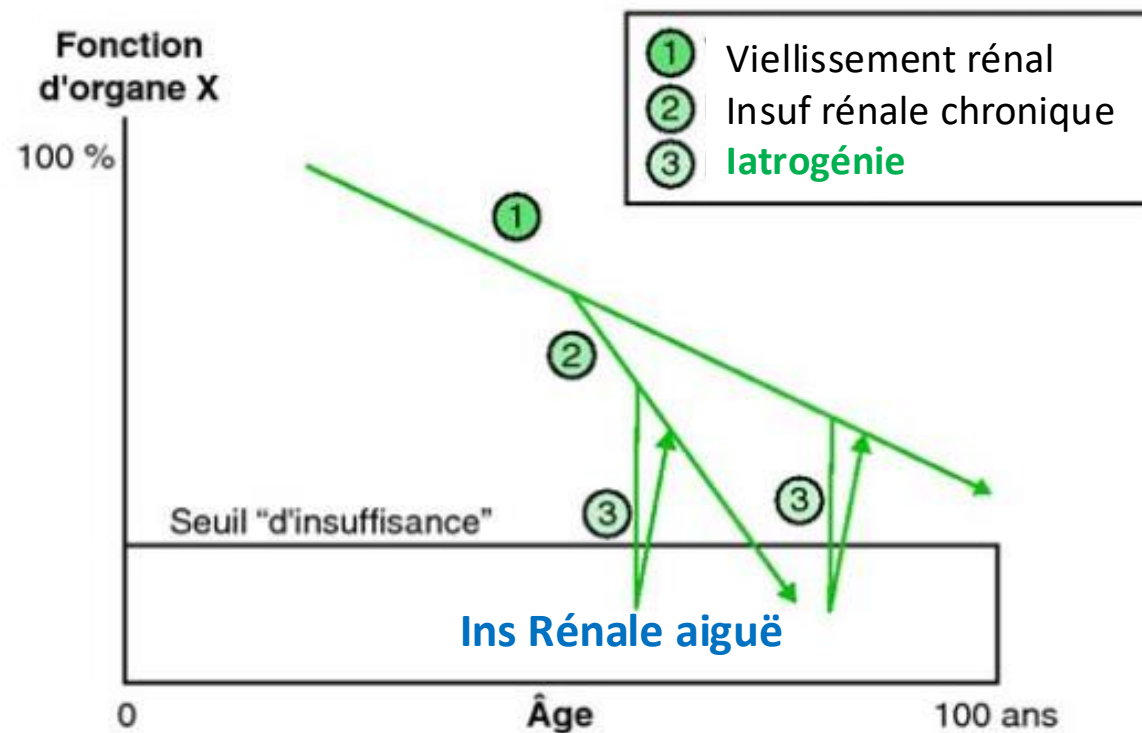
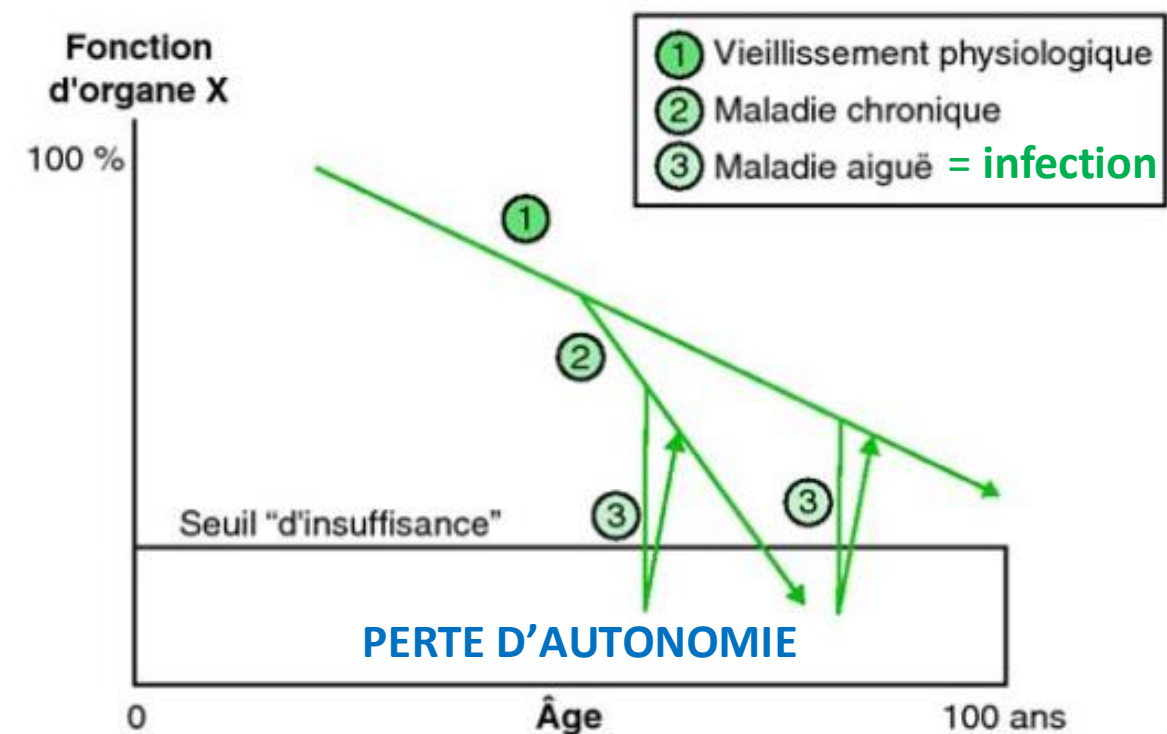


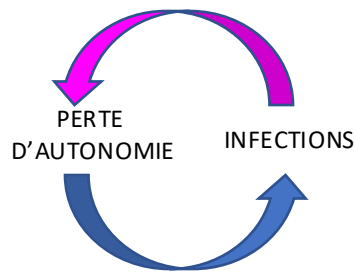
ANTIBIOTIQUES.GOUV.FR

Répertoire : des outils pour le bon usage des antibiotiques



Infection - iatrogénie même combat





AU FAUTEUIL - DEBOUT !!

« *Loss* » *pitalisation*

- 1,5 kg de masse maigre

- 30% de synthèse protéique

		Mean (95% Confidence Interval)			
	No. of Participants (N = 12)*	Bed Rest			P Value
		Before	After	Change	
Muscle fractional synthetic rate, % per h†	10	0.077 (0.059 to 0.095)	0.051 (0.035 to 0.067)	-0.027 (-0.007 to -0.047)	.02
% Change				-30.0 (-7.0 to -54.0)	
DEXA lean mass, kg‡	10				
Whole body		48.05 (40.61 to 55.49)	46.51 (39.57 to 53.45)	-1.50 (-0.62 to -2.48)	.004
% Change				-3.2 (-1.4 to -5.0)	
Lower Extremity		15.01 (12.41 to 17.61)	14.06 (11.85 to 16.27)	-0.95 (-0.42 to -1.48)	.003
% Change				-6.3 (-3.1 to -9.5)	
Isokinetic muscle strength, Nm per s§	11	120 (96 to 145)	101 (81 to 121)	-19 (-11 to -30)	.001
% Change				-15.6 (-8.0 to -23.1)	

Abbreviation: DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry; Nm, Newton meter.
*One participant was excluded from all analyses because of insufficient protein intake.
†Because of a technical error, the muscle fractional synthesis rate measurement was excluded for 1 participant.
‡One participant was excluded from the DEXA analysis because the scan before bed rest was not administered.
§Isokinetic knee extension at 60° per second.

- 1 kg de masse maigre
au mb inférieurs

- 15% de force musculaire

Kortebein P, et al. JAMA 2007

Hospital-associated deconditioning and dysfunction

Hoening HM, et al. J Am Geriatr Soc 1991

AU FINAL



- Modifications pharmacologiques
- Polymédication
- Prévalence de la prise antibiotique

Porte ouverte aux effets indésirables et interactions
Gériatrie rime avec iatrogénie

- Importance de la pertinence antibiotique : *c'est automatique !*
- Importance d'un temps d'évaluation exhaustive : *ce doit être automatique !*

Pour que le séjour ne soit pas une occasion manquée !

- Importance d'une réflexion thérapeutique globale

Ajuster – suspendre – remplacer - doser

Collégialité : infectiologues, gériatres, pharmaciens !

....sans oublier la prévention primaire : couverture vaccinale ++