

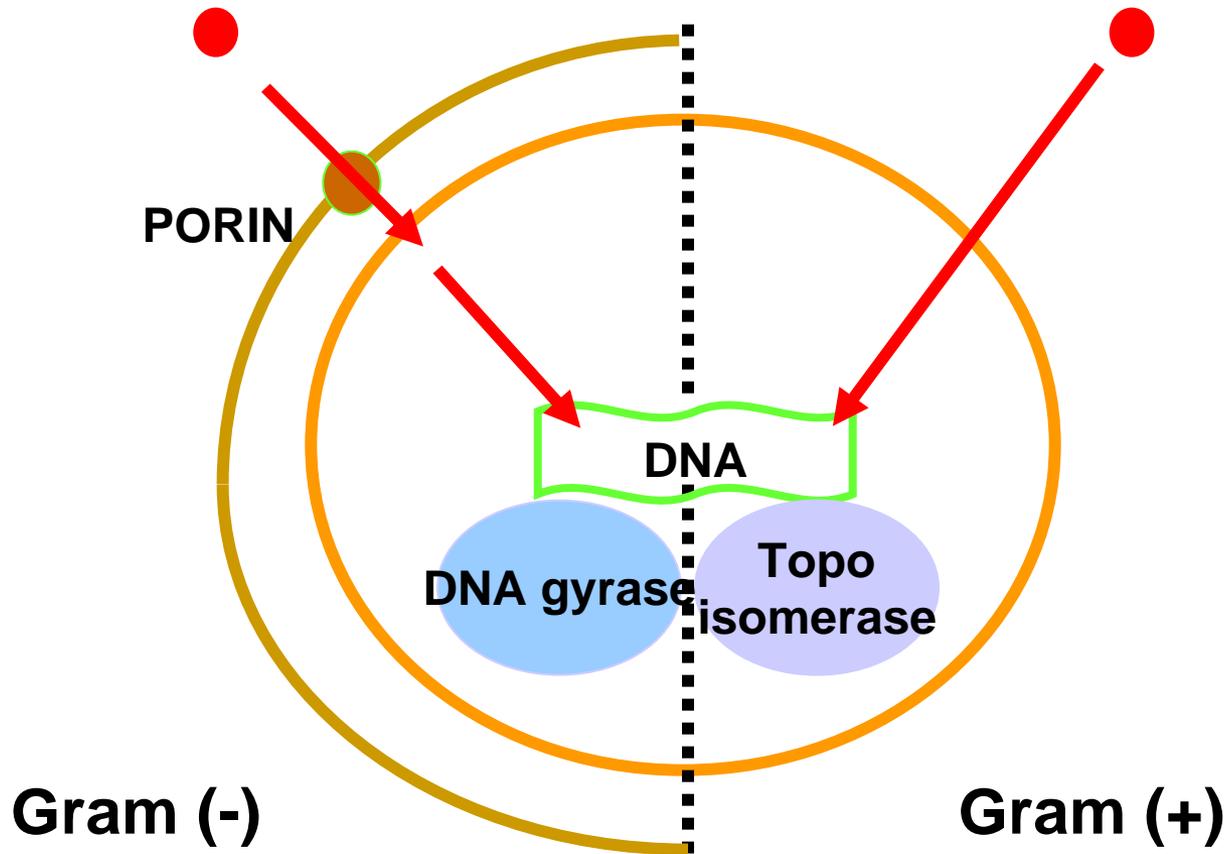
ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA REPLICATION ET LA TRANSCRIPTION DES ACIDES NUCLEIQUES

Enseignant : F. Van Bambeke

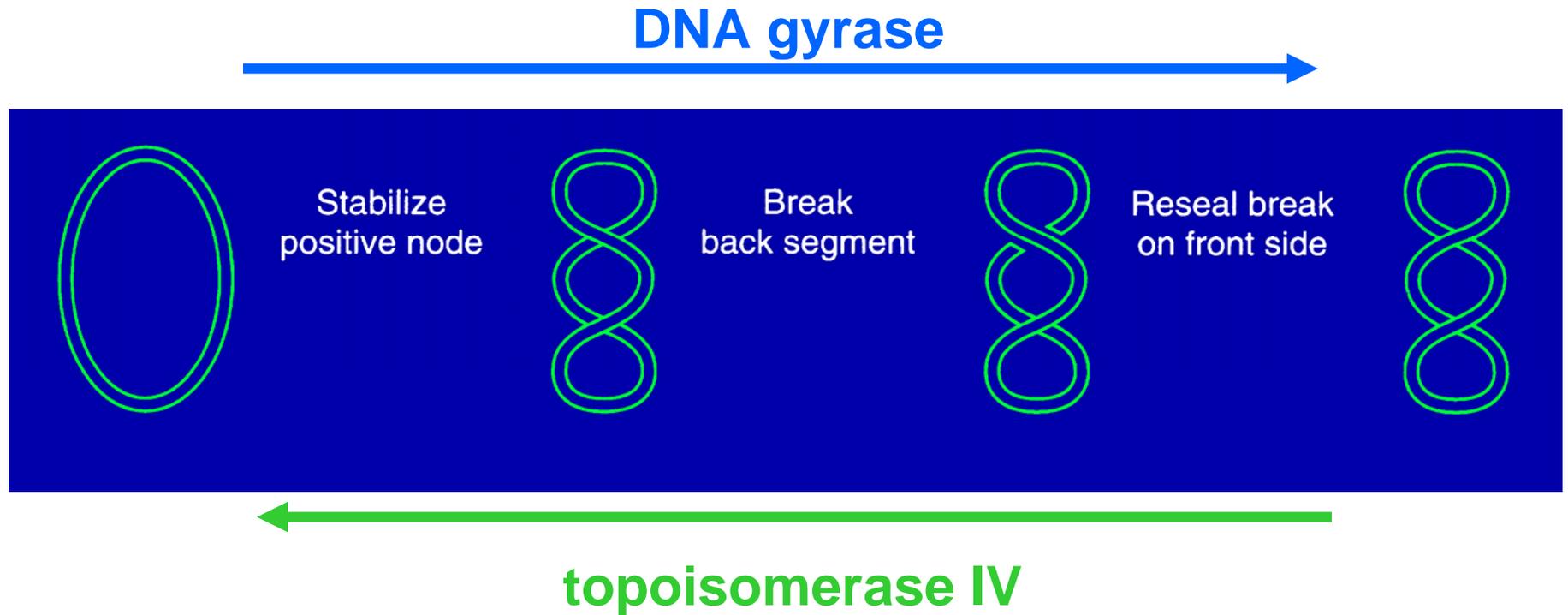
FARM2129 – année 2007-2008

FLUOROQUINOLONES

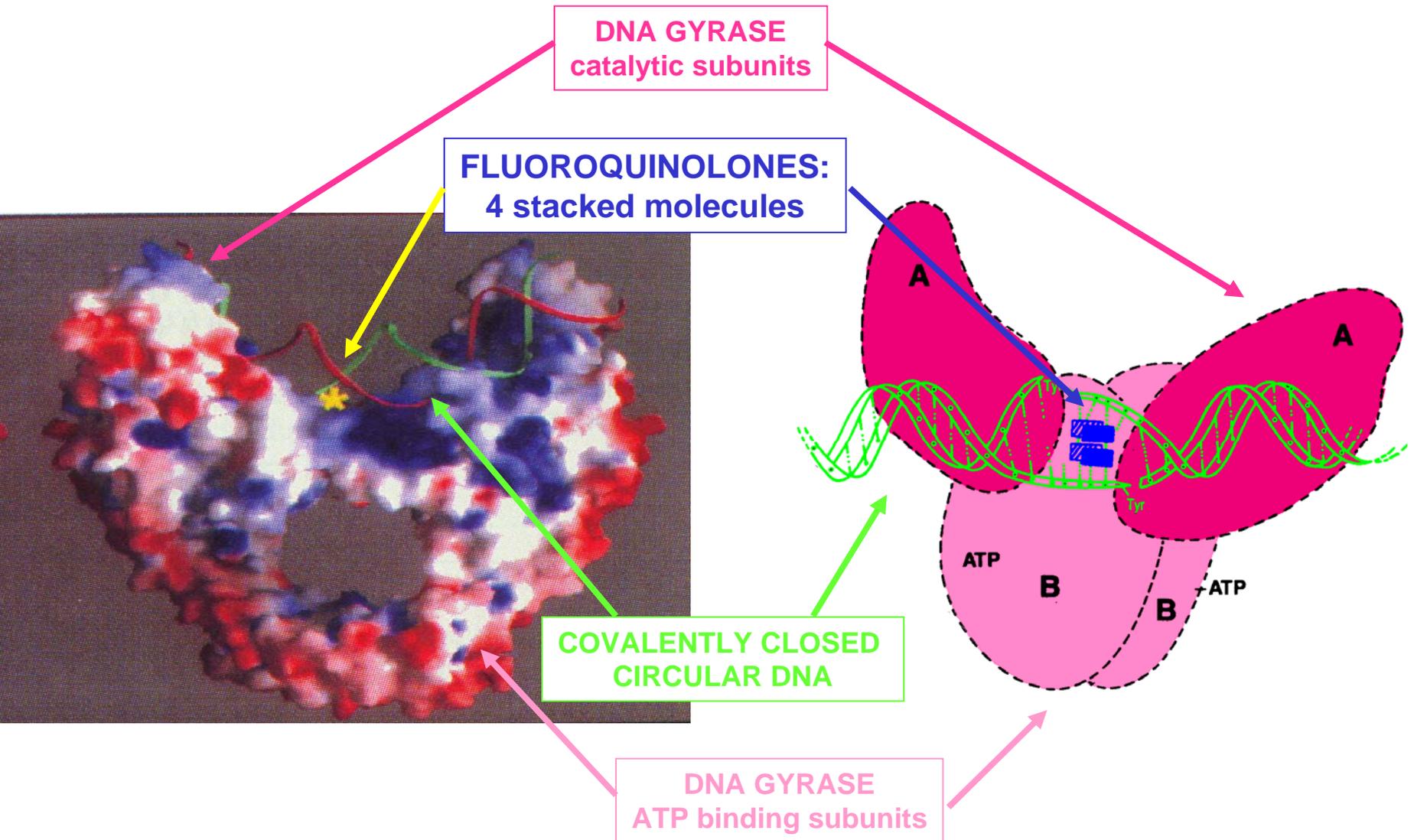
Action antibactérienne des fluoroquinolones



Cibles des fluoroquinolones: les gyrases



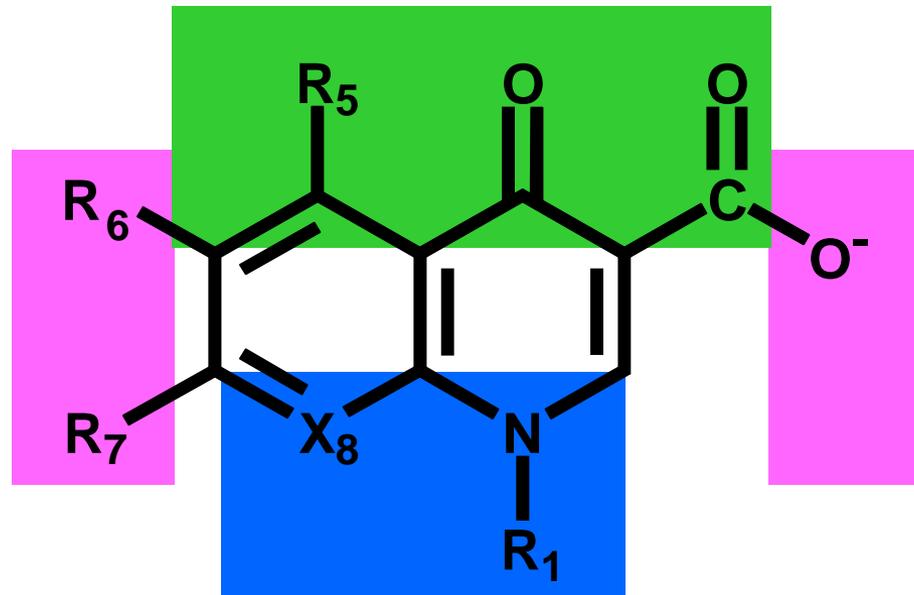
Formation d'un complexe ternaire fluoroquinolone – enzyme - ADN



Pharmacophore des fluoroquinolones

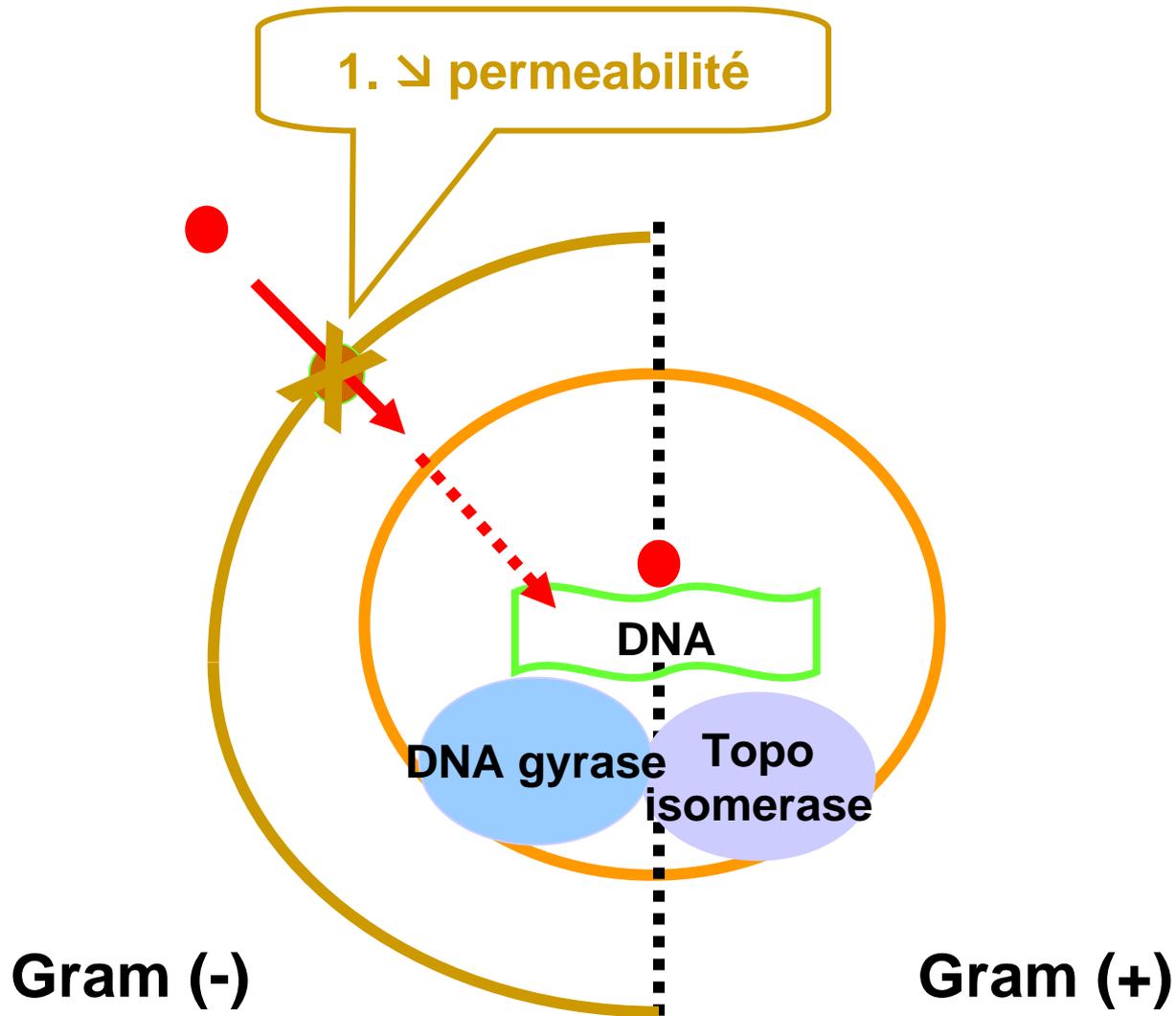
LIAISON A L'ADN

LIAISON A L'ENZYME

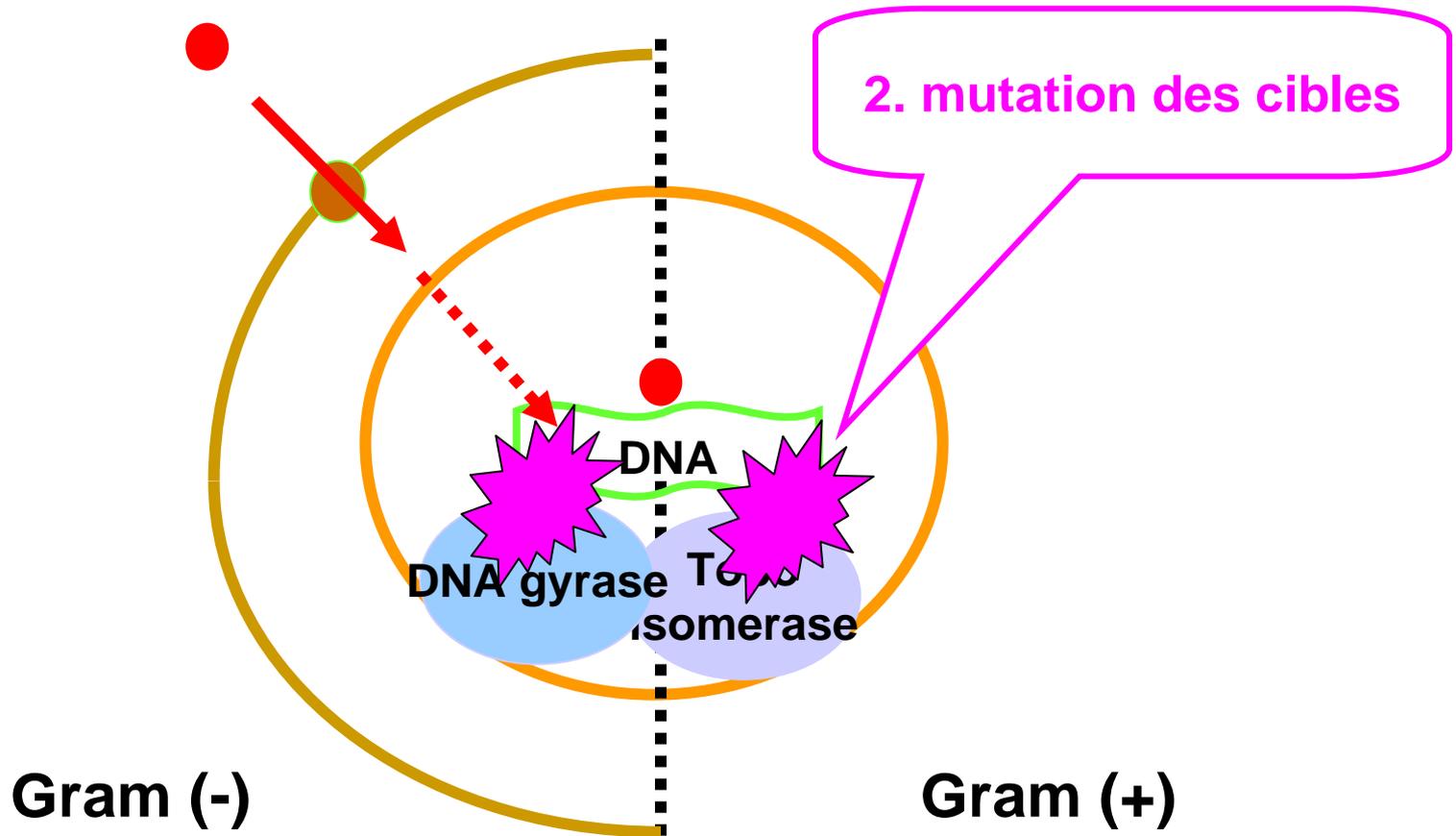


DOMAINE D'AUTO-ASSEMBLAGE
("stacking")

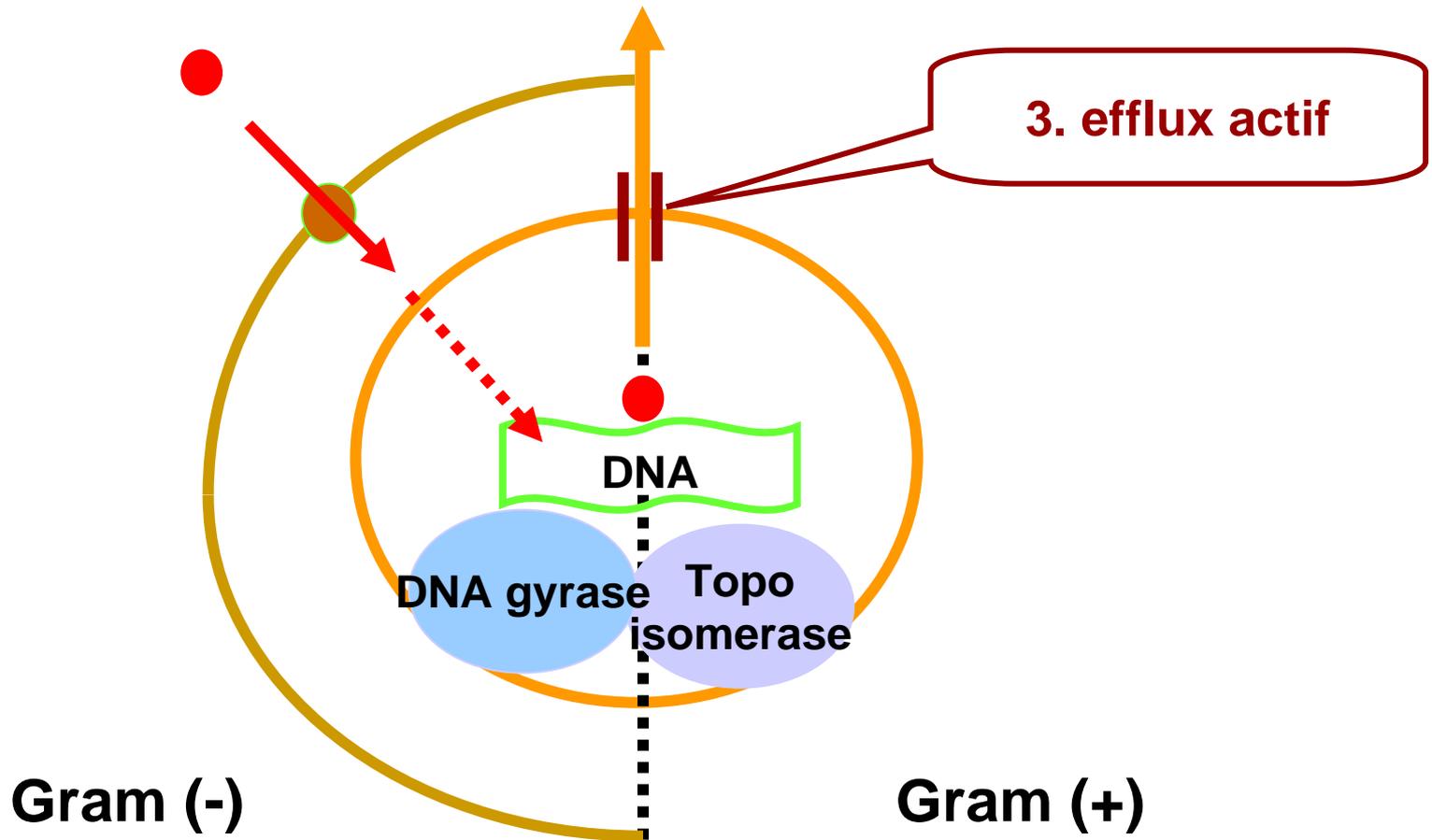
Mécanismes de résistance



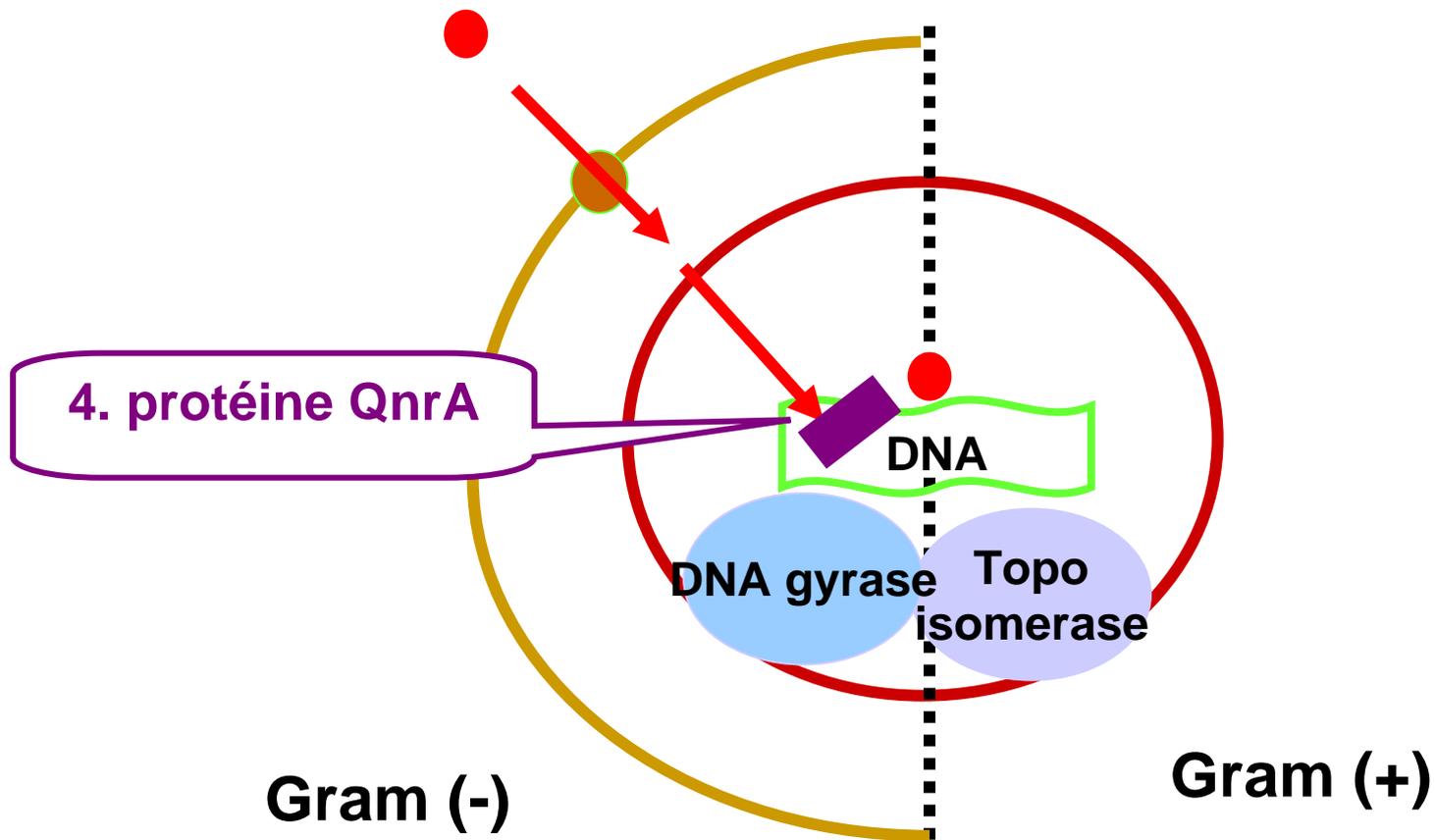
Mécanismes de résistance



Mécanismes de résistance



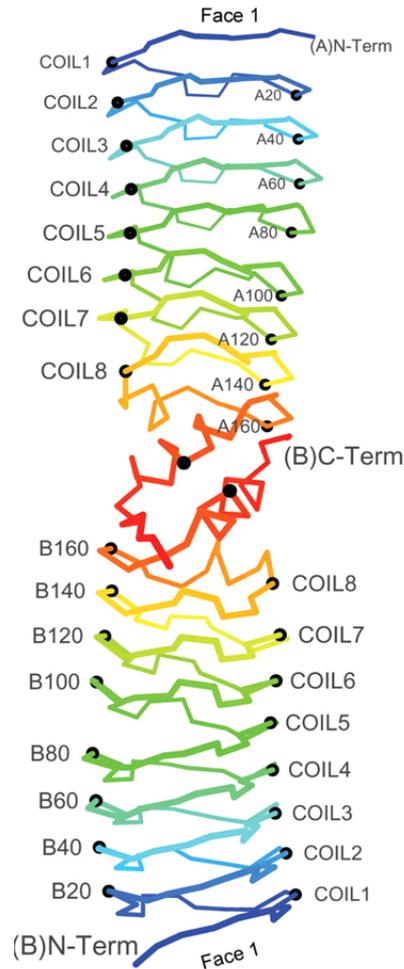
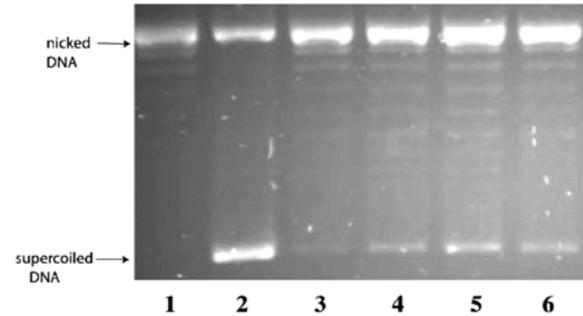
Mécanismes de résistance



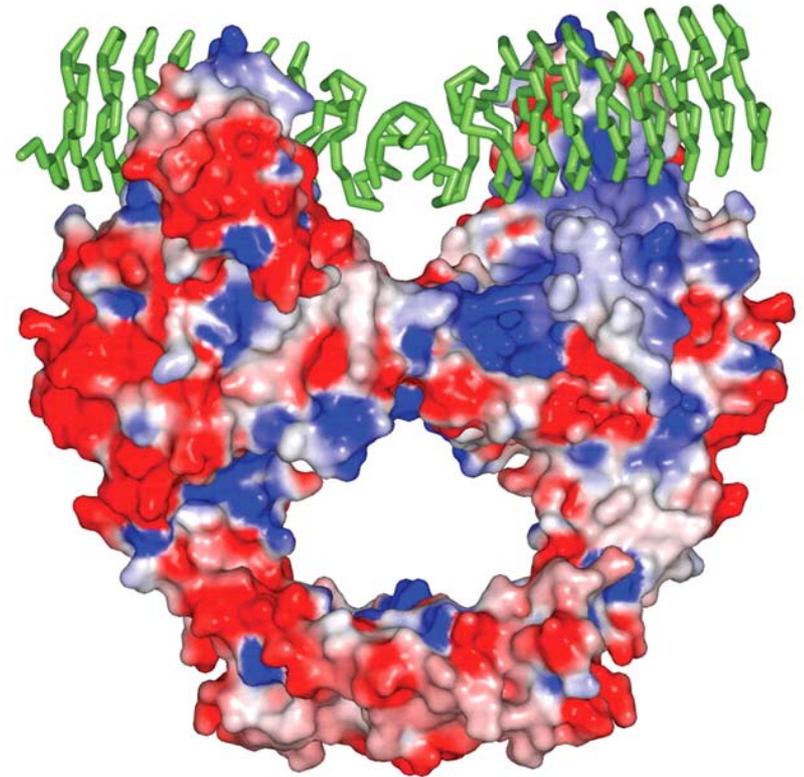
Qnr, résistance par protection de la cible

Qnr restaure
le surenroulement
de l'ADN par la gyrase

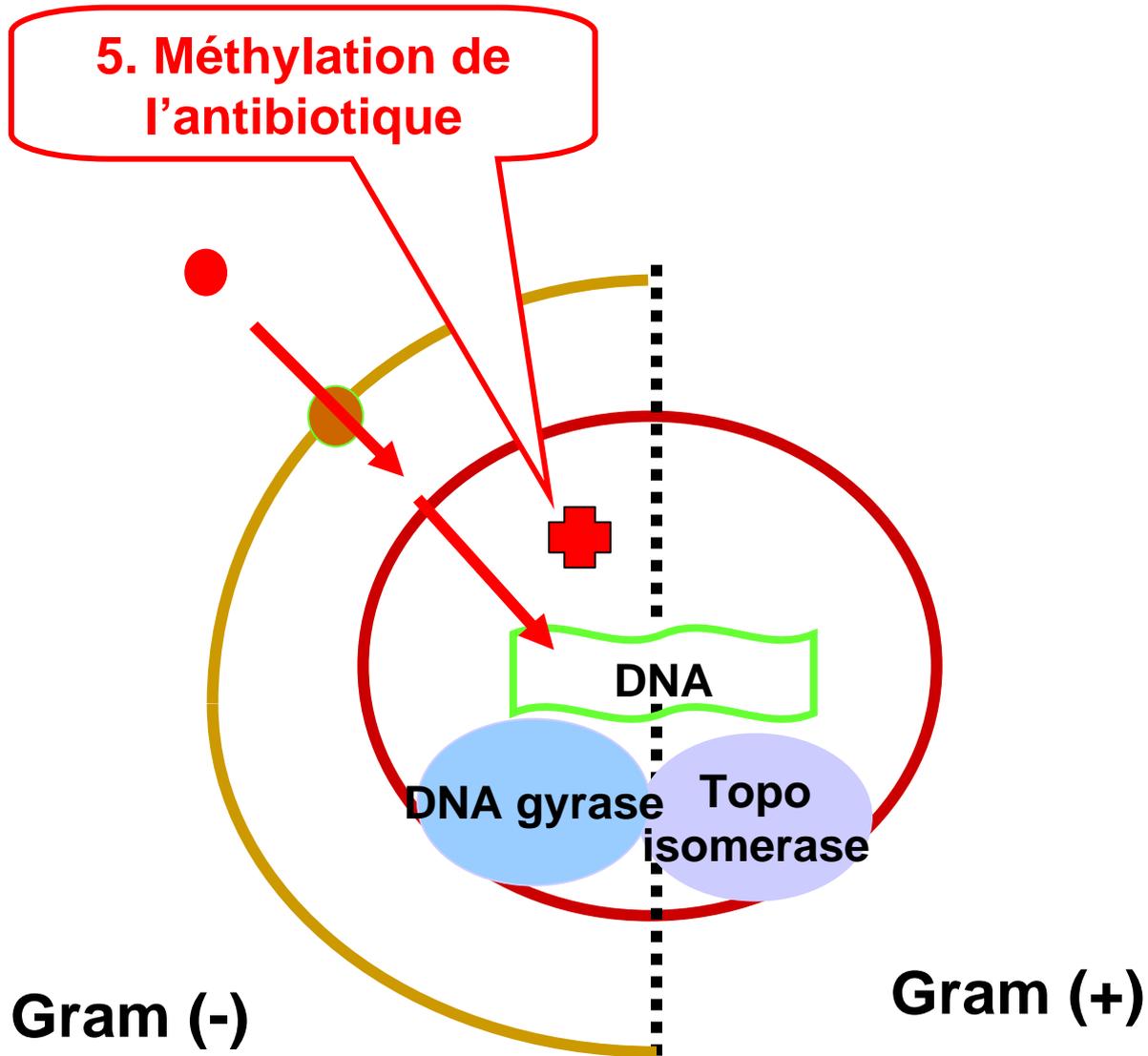
| | | | | | |
|--------|---|---|---|---|---|
| Qnr | - | - | + | + | + |
| cipro | - | + | + | + | + |
| gyrase | + | + | + | + | + |



en mimant la structure de l'ADN

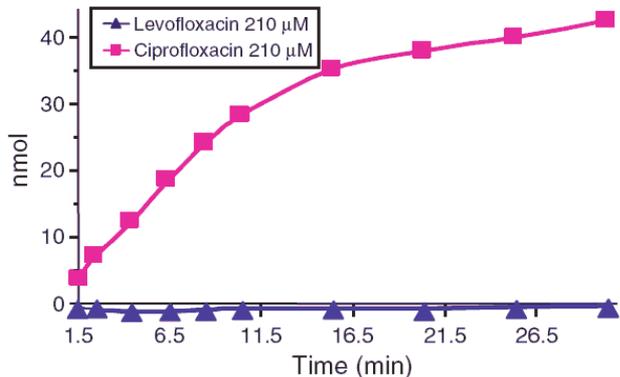
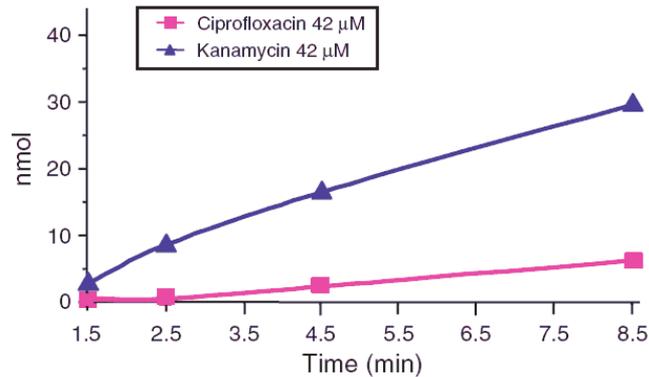


Mécanismes de résistance

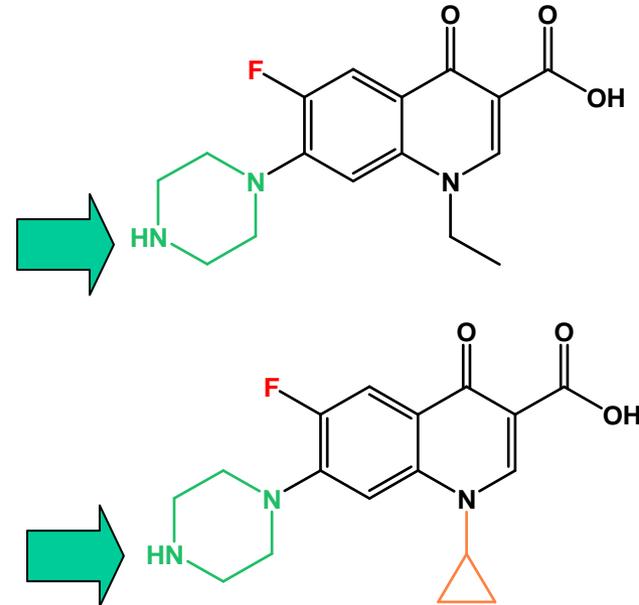


Qnr, résistance par protection de la cible

variant d'un gène codant pour une aminoglycoside acetyltransferase AAC(6')-Ib.
→ *N*-acetylation du substituant piperazinyl



Enzyme kinetics of AAC(6')-Ib-cr.
Examples of acetylation rate comparisons for (a) kanamycin and ciprofloxacin and (b) levofloxacin and ciprofloxacin.



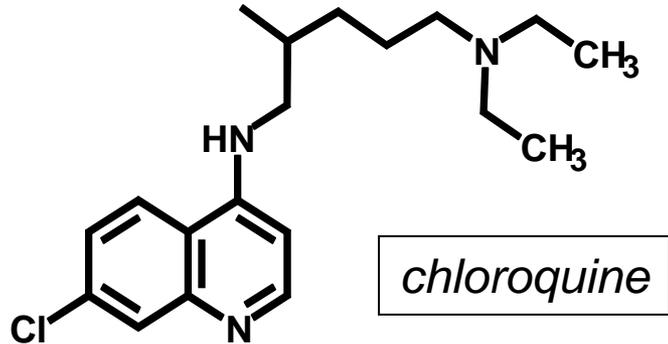
Résistance
à la norfloxacine et
à la ciprofloxacine

Ribicsek et al, Nature Medicine (2005) 12: 83 - 88

Relations structure – activité ou la logique du développement

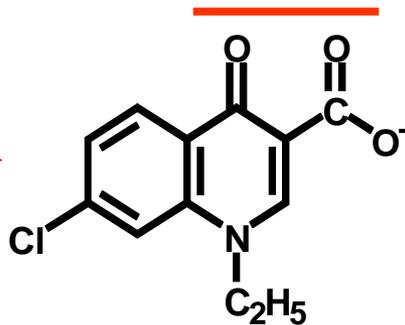


De la chloroquine à l'acide nalidixique...

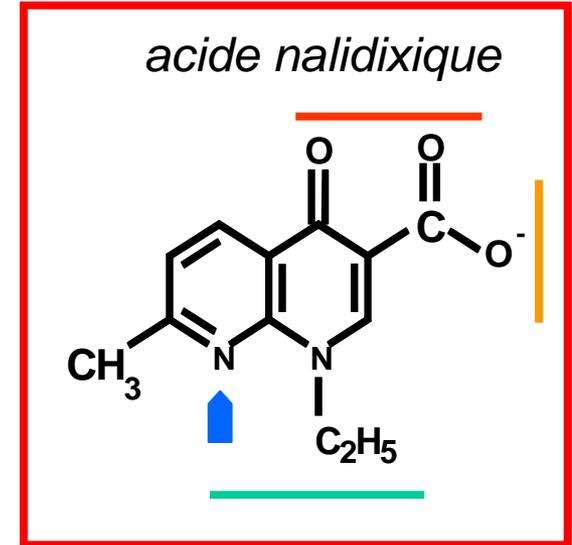


1939

1958

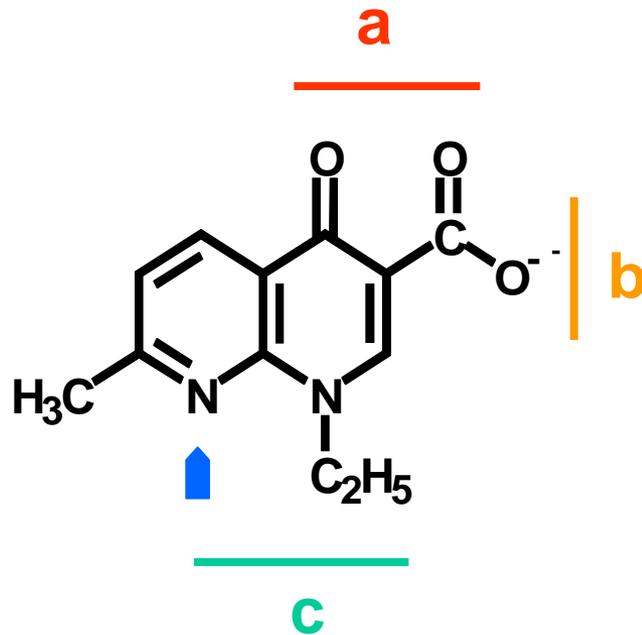


7-chloroquinoline
(synthesis intermediate
found to display
antibacterial activity)



1962

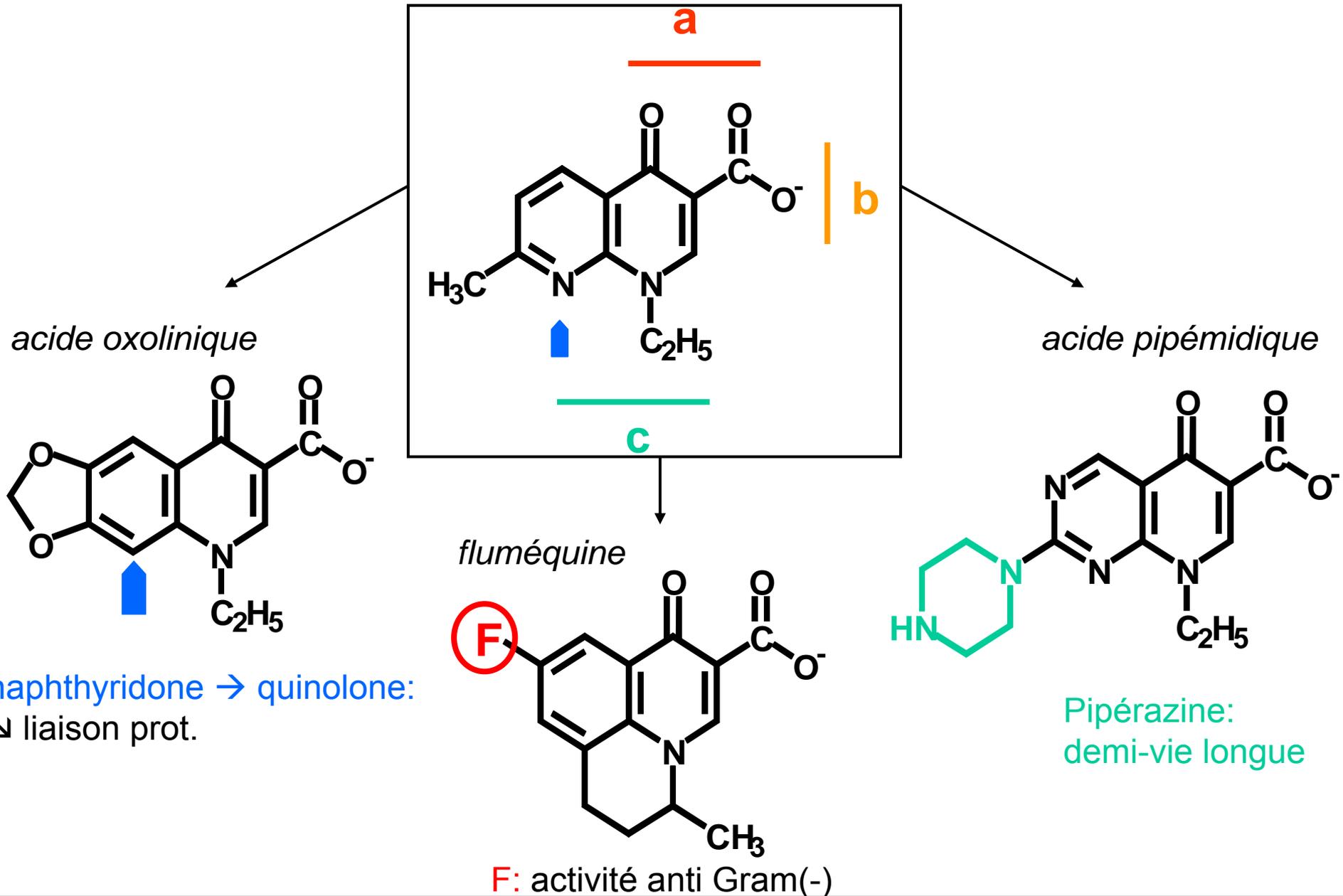
acide nalidixique



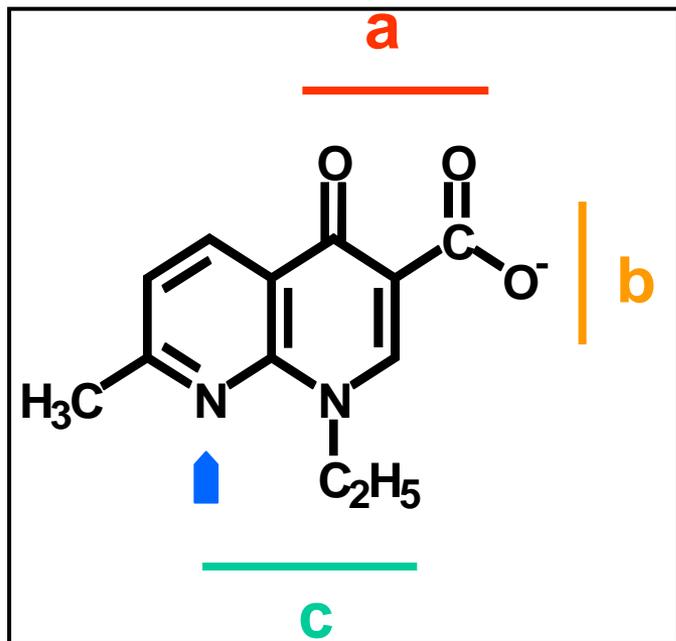
- caractères typiques des fluoroquinolones (a, b, c)
MAIS naphthridone
(N en position 8: )
- utilité limitée comme médicament
 - spectre très étroit
(*Enterobacteriaceae* uniquement)
 - demi-vie courte (1.5h)
 - liaison aux prot. élevée (90%)

* Belg. pat. 612,258 to Sterling Drugs, 1962

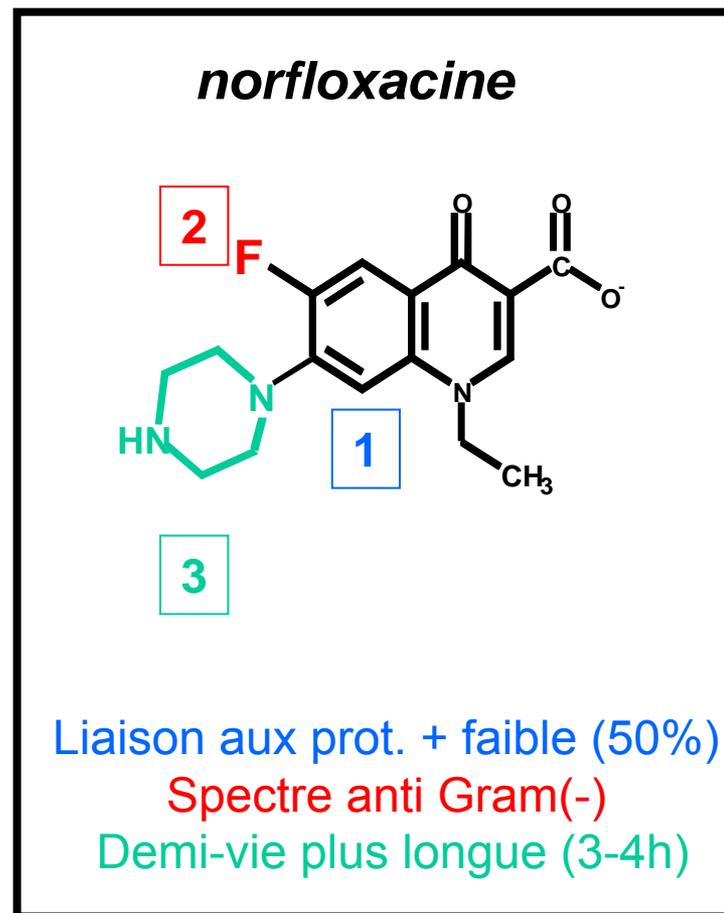
De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



1978



Logique du développement des fluoroquinolones

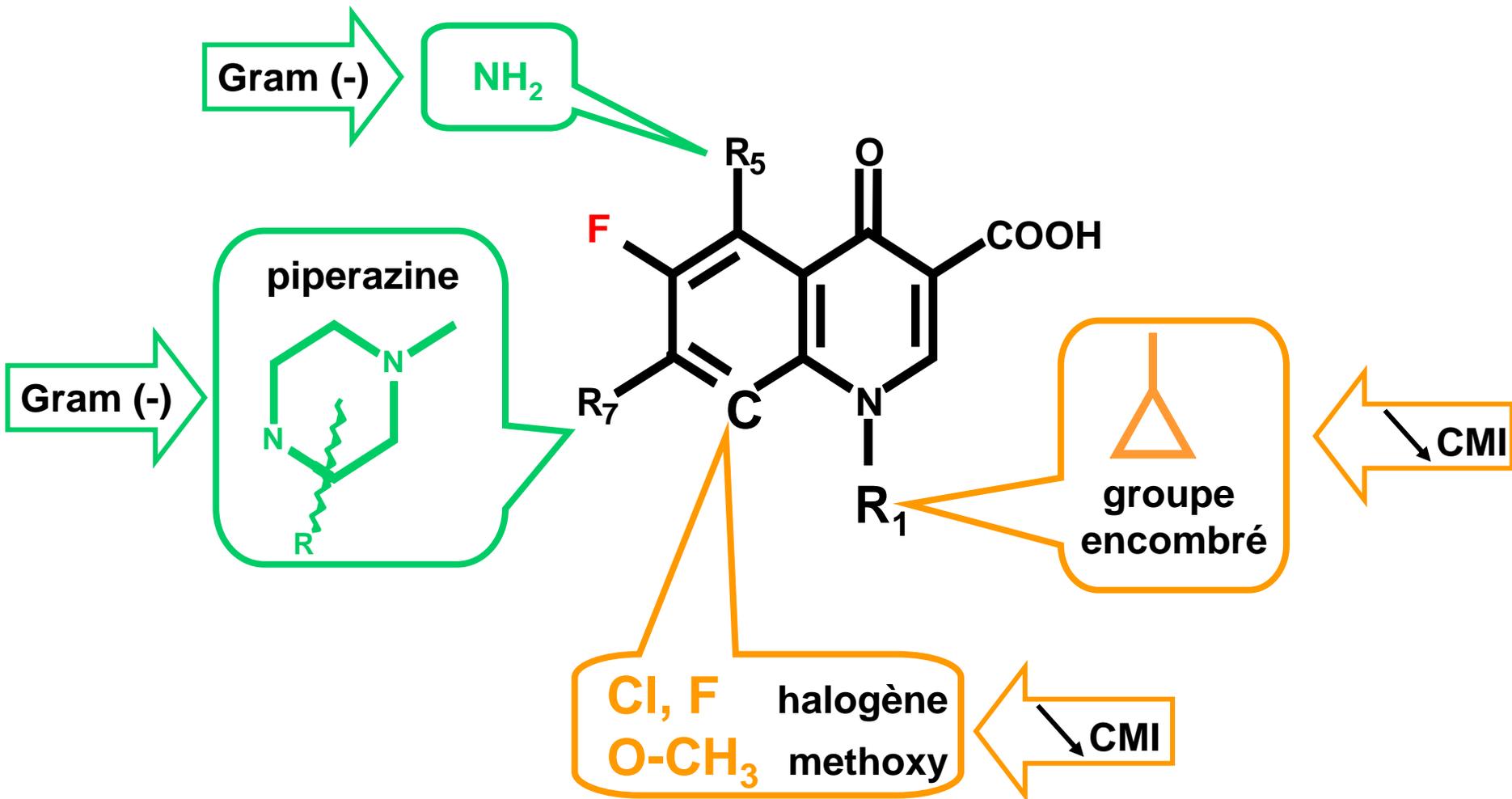


1ère génération:
essentiellement
anti Gram(-)

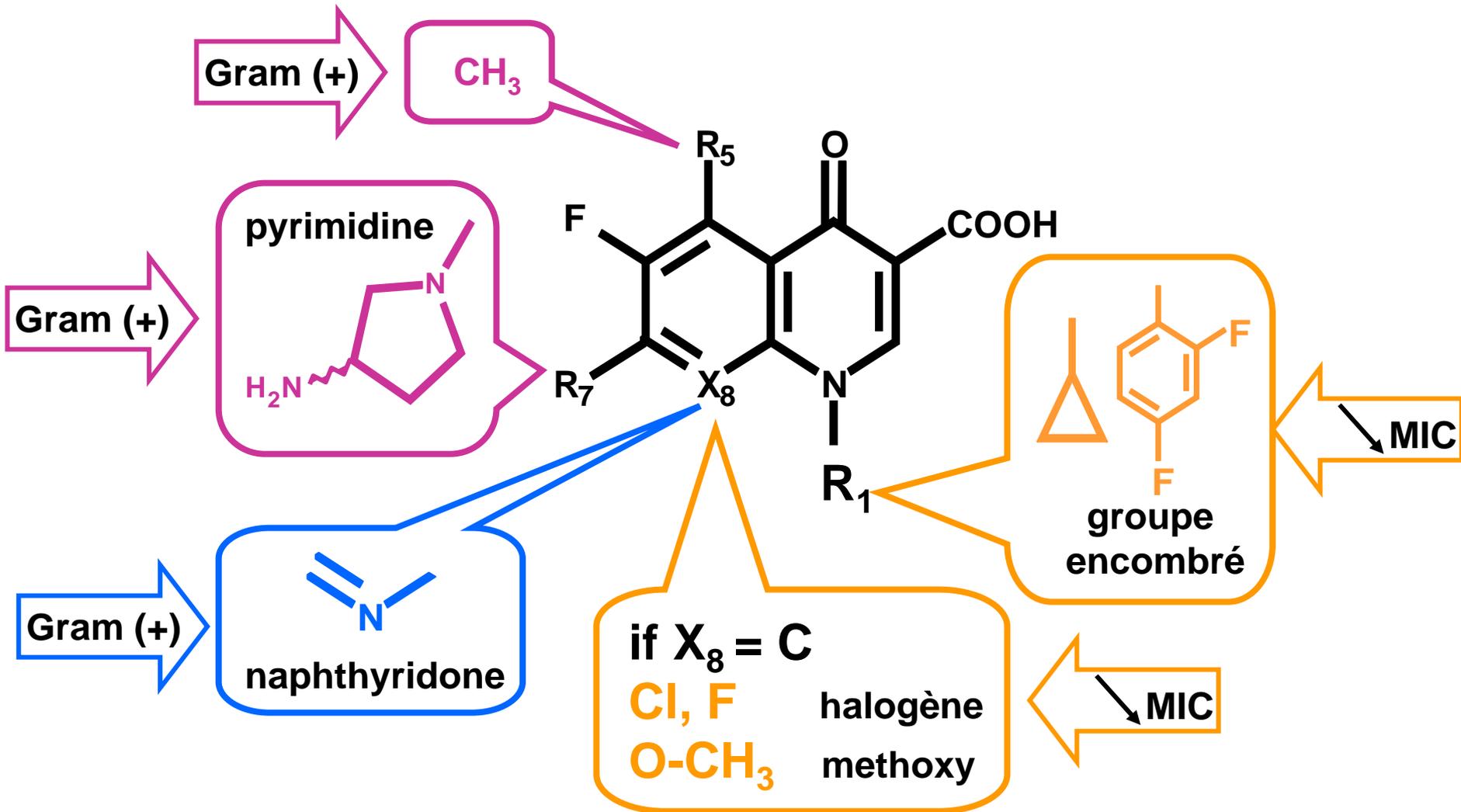
2ème génération:
meilleure activité
anti Gram(+)

3ème génération:
essentiellement anti Gram(+)
plus actives sur les anaérobies

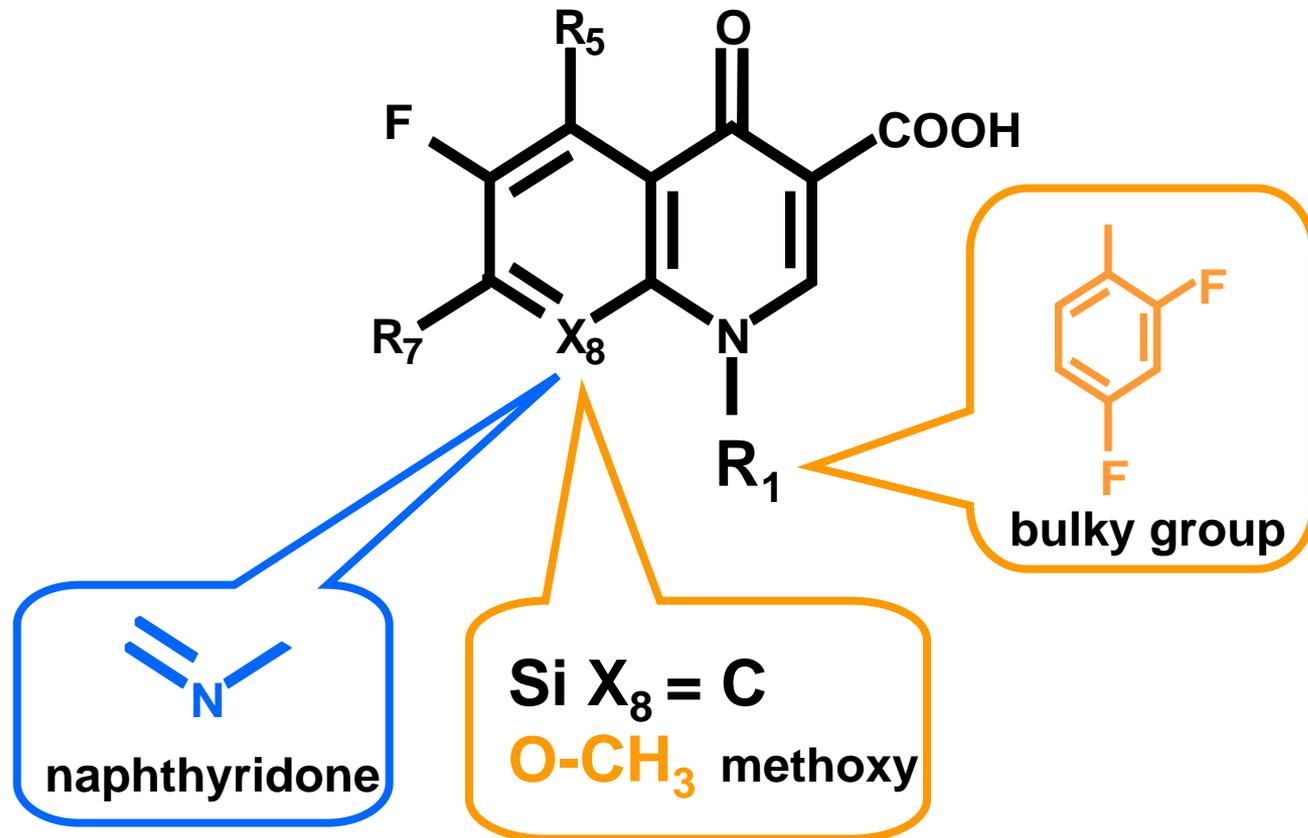
RSA – fluoroquinolones anti Gram(-)



RSA – fluoroquinolones anti Gram(+)



RSA – fluoroquinolones anti-anaérobés



fluoroquinolones "1ère génération"



- Acide Nalidixique
- acide oxolinique
- Cinoxacine
- acide pipemidique

- *Norfloxacine*
- *Pefloxacine*
- *Ofloxacine*
- *Ciprofloxacine*
- Fleroxacine
- Rufloxacine

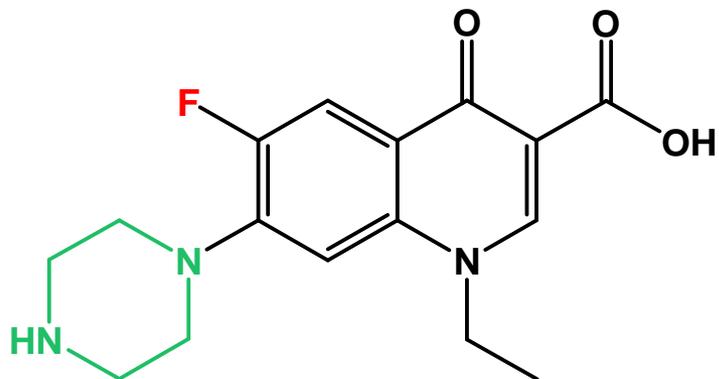
anti Gram (-)

| $t_{1/2}$ | activité |
|-----------|----------|
| 3-4 h | ++ |
| 11 h | + |
| 6 h | ++ |
| 3-4 h | +++ |

fluoroquinolones "1ère génération"



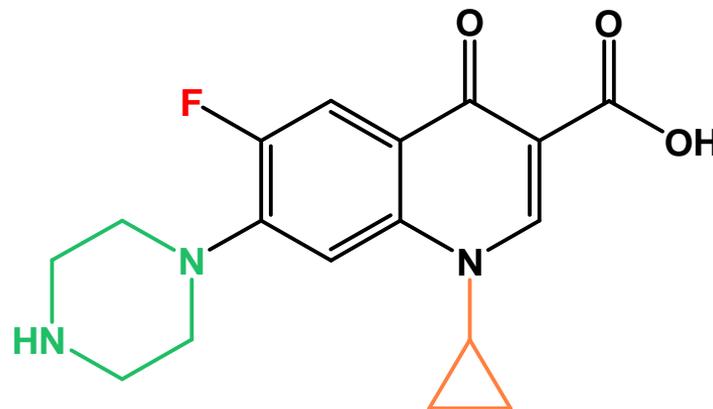
norfloxacin



piperazine

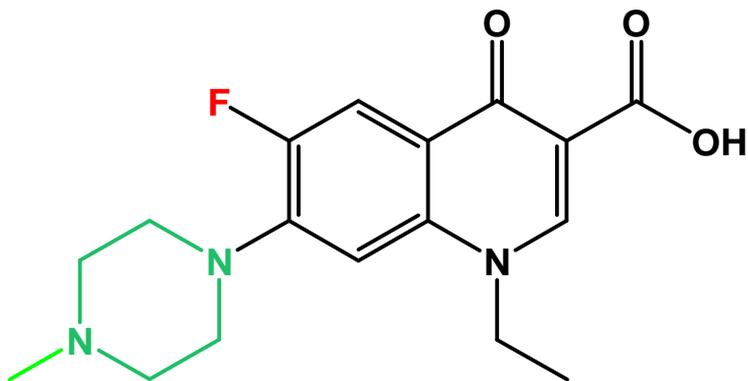


ciprofloxacin



cyclopropyl

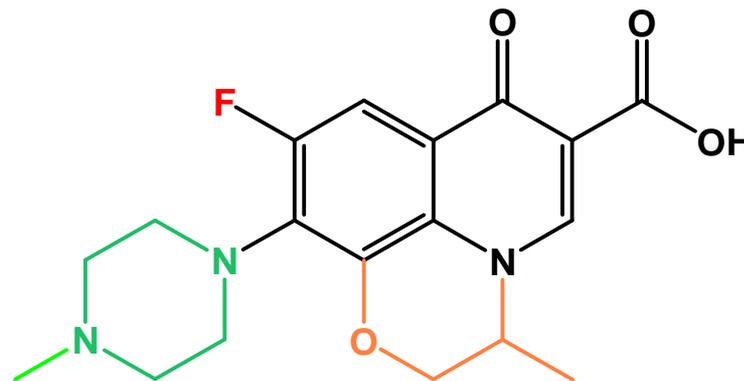
pefloxacin



methylpipérazine



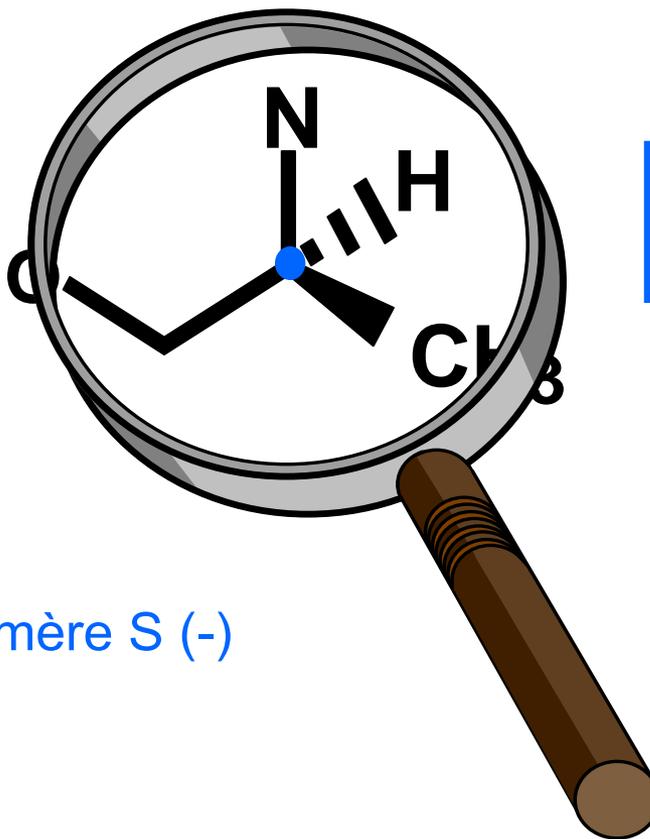
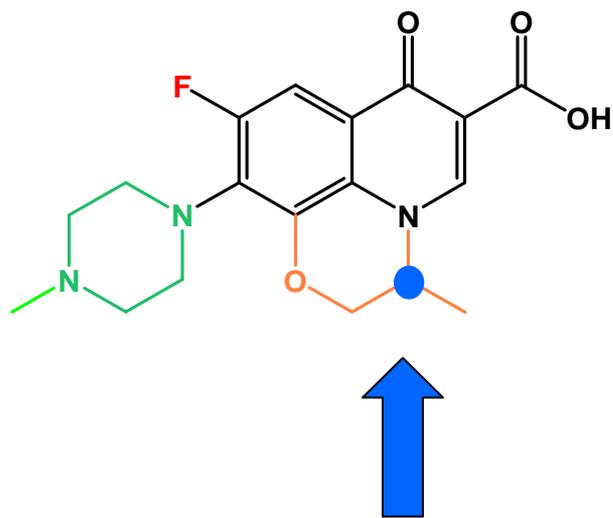
ofloxacin



morpholine

De l'ofloxacin vers la levofloxacin...

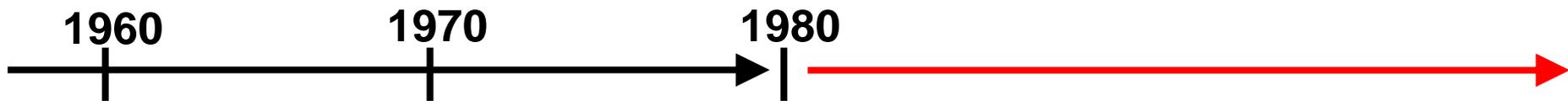
L'ofloxacin est un mélange racémique



La levofloxacin est
L'isomère S (-)

La forme active est l'isomère S (-)

fluoroquinolones "1ère génération"



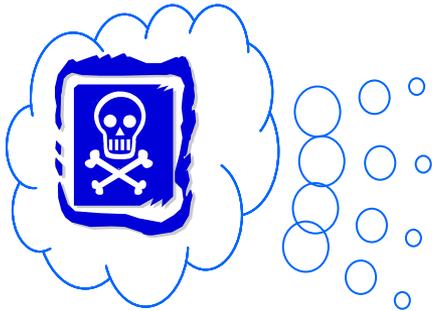
- Acide Nalidixique
- acide oxolinique
- Cinoxacine
- acide pipemidique

| | $t_{1/2}$ | activité |
|-------------------------|-----------|----------|
| • <i>Norfloxacine</i> | 3-4 h | ++ |
| • <i>Pefloxacine</i> | 11 h | + |
| • <i>Ofloxacine</i> | 6 h | ++ |
| • <i>Ciprofloxacine</i> | 3-4 h | +++ |
| • Fleroxacine | | |
| • Rufloxacine | | |
| • <i>Levofloxacine</i> | 6 h | ++++ |

anti Gram (-)

2 X plus actif / gramme que l'ofloxacine

Fluoroquinolones de 2ème génération



- **Temafloxacin**
- **Sparfloxacin**
- **Grepafloxacin**
- **Gatifloxacin**

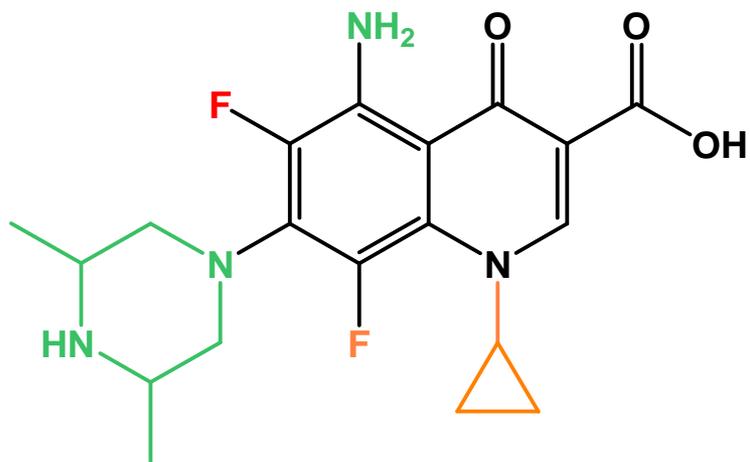
• **anti Gram (-)**

• **anti Gram (+)**

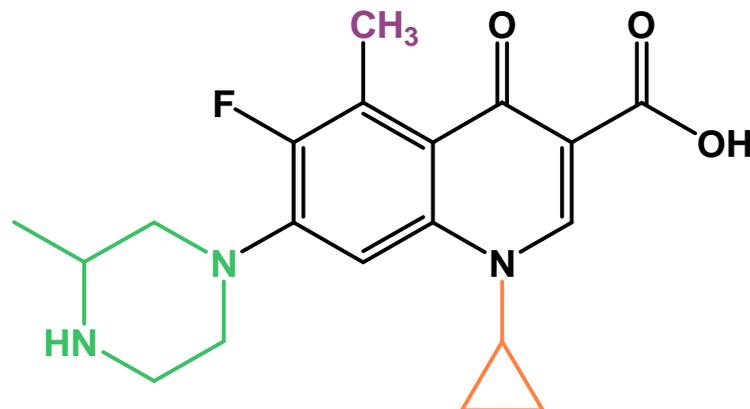
anti-anaerobe

Fluoroquinolones de 2ème génération

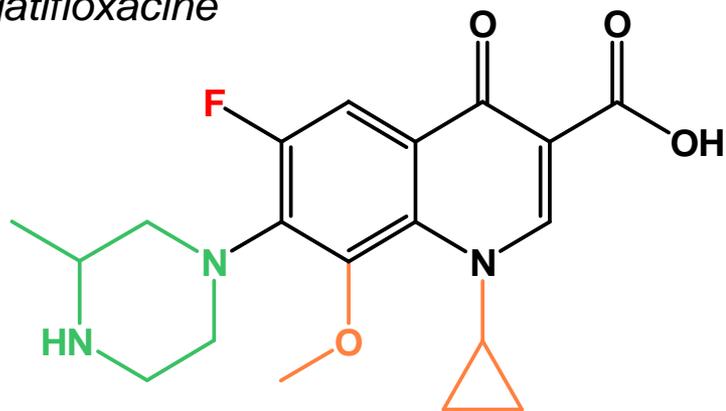
sparfloxacin



grepafloxacin

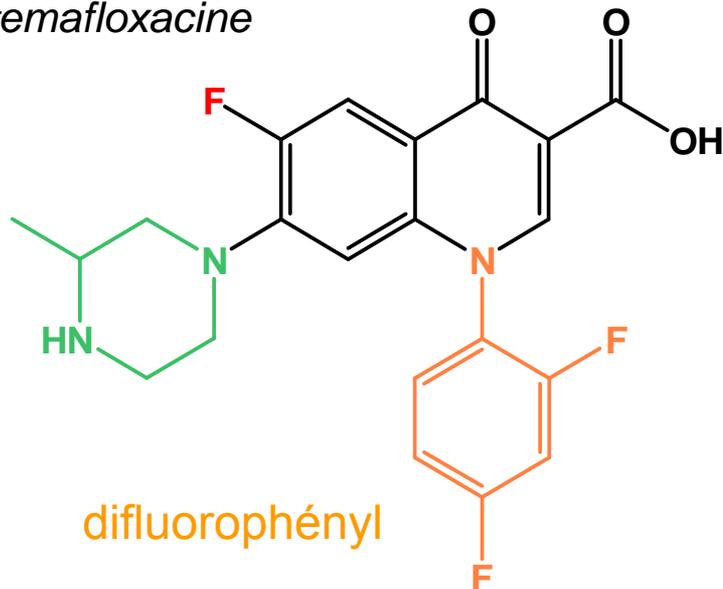


gatifloxacin



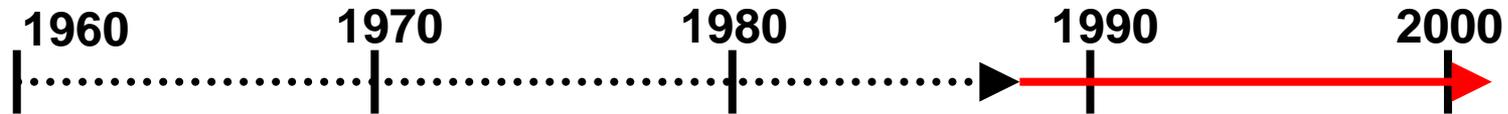
methoxy

temafloxacin



difluorophényl

Fluoroquinolones de 3ème génération

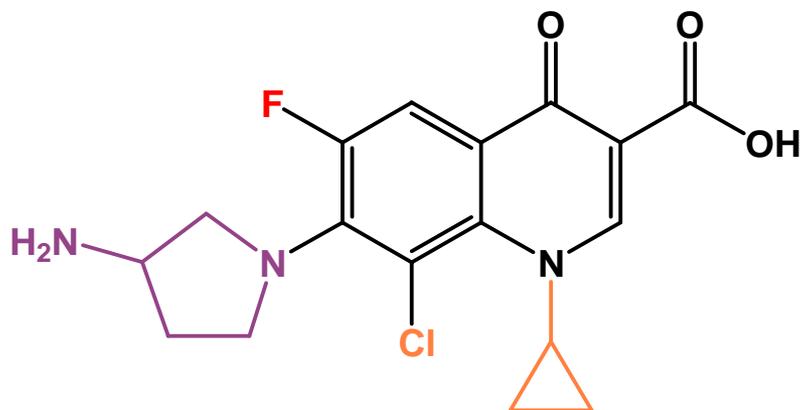


- **Clinafloxacin**
- **Trovafloxacin**
- **Moxifloxacin**
- **Gemifloxacin**

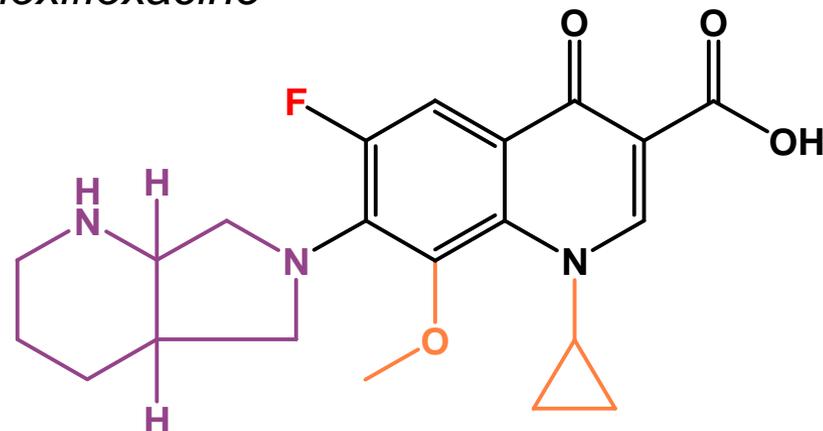
anti-Gram (-)
anti-Gram (+)
anti-anaerobe

Fluoroquinolones de 3ème génération

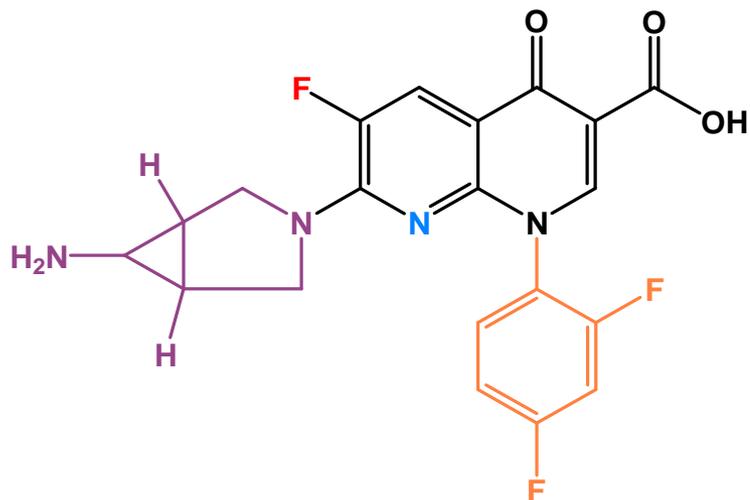
clinafloxacin



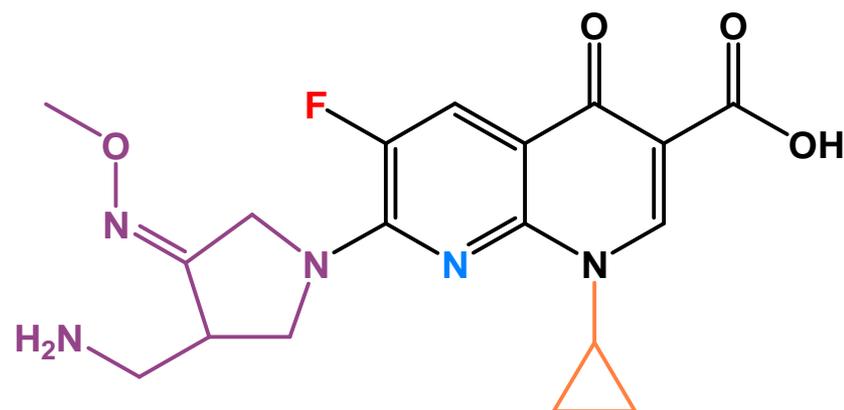
moxifloxacin



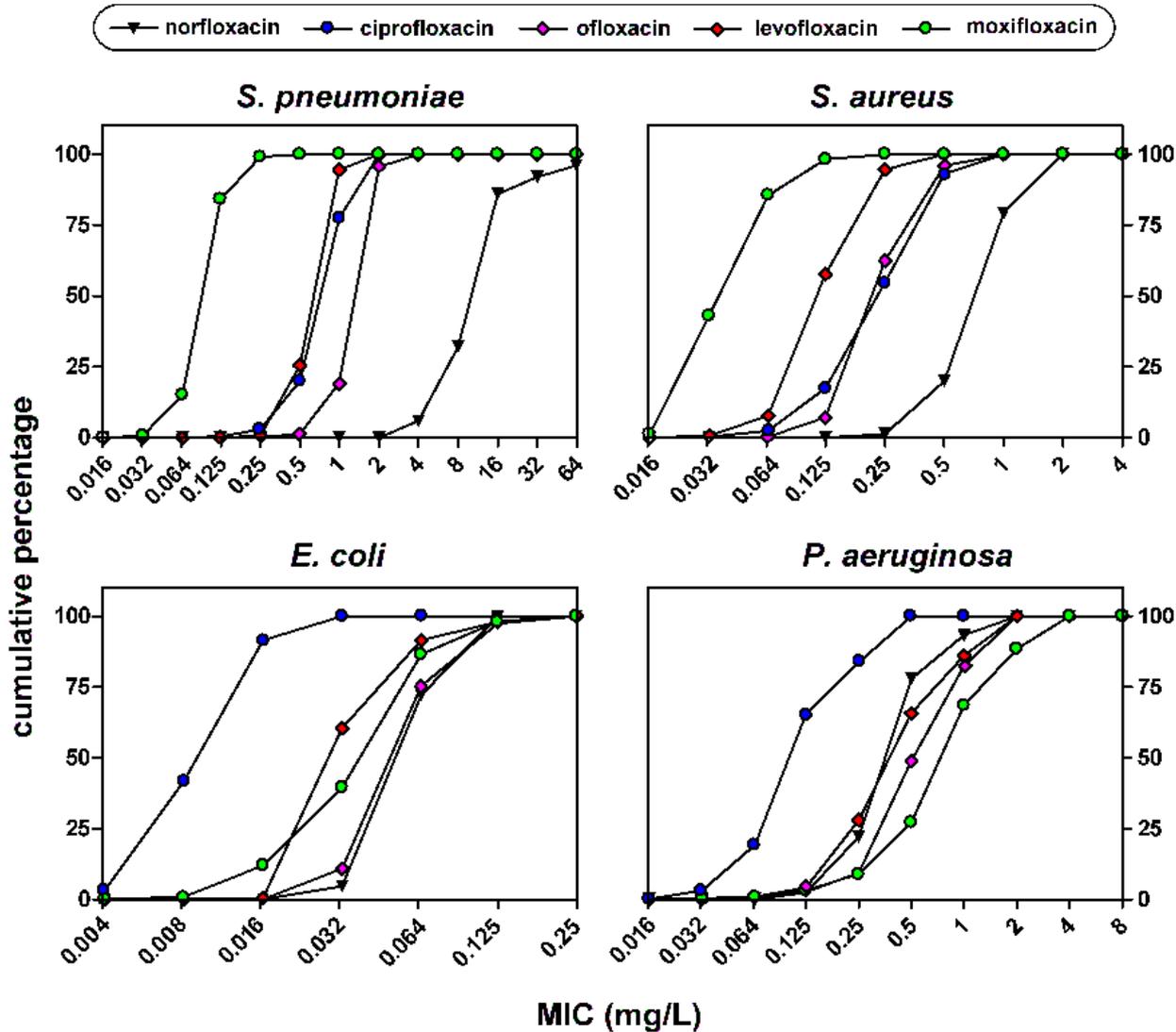
trovafloxacin



gemifloxacin



Quelle molécule pour quelle bactérie ?



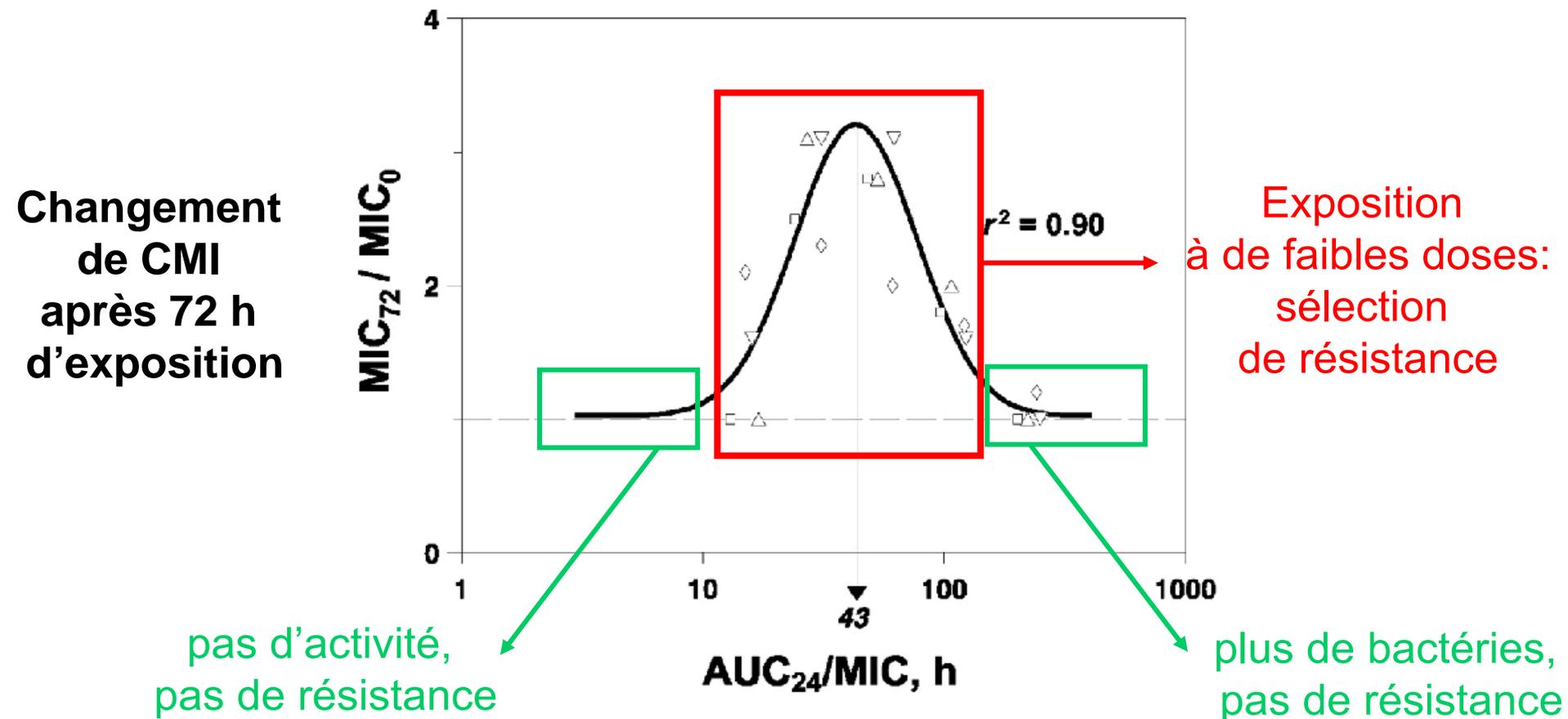
moxi
 ↓
 levo = 2x oflo ~ cipro
 ↓
 norflo

cipro
 ↓
 levo = 2x oflo
 ~
 norflo moxi

Points critiques pharmacodynamiques

Dose élevée pour éviter la sélection de résistance

$$\text{AUC} / \text{CMI} > 125; \text{Pic} / \text{CMI} > 10$$



Firsov et al, AAC (2003) 47:1604-13

Points critiques pharmacodynamiques

| FQ | Dosage (mg/24h) | AUC | CMI pour AUC/CMI = 125 | |
|---------------|--------------------|--------|---------------------------|-------------------|
| norfloxacin | 800 | 14 | 0.125 | OK E.c. |
| ciprofloxacin | 500 | 12 | 0.125 | OK E.c. & P.a. |
| | 500 x 2 | 24 | 0.25 | |
| ofloxacin | 400 | 30-60 | 0.3 | |
| | 400 x 2 | 60-120 | 0.6 | |
| levofloxacin | 500 | 47 | 0.5 | OK Gram(-) |
| | 500 x 2 | 94 | 1 | OK Gram(+) |
| moxifloxacin | 400 | 48 | 0.5 | OK Gram(+) |



Principaux effets secondaires (1/2)

- génotoxicité
- phototoxicité / rash
- inconfort digestif
- toxicité rénale (cristallurie)
- toxicité pour les cartilages et les tendons

CI femme enceinte



Soleil !

CI enfant

Sportifs !

↗ si corticoïdes



achilles tendon
flexor digitorum longus
posterior tibial tendon
tibialis anterior

cibles de la toxicité
des quinolones



Principaux effets secondaires (2/2)

toxicité pour le système nerveux

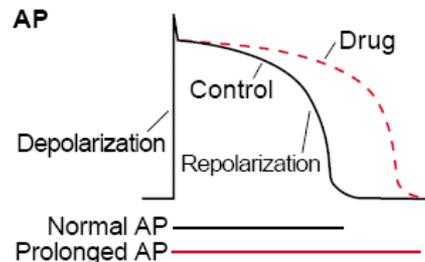
- central: confusion, hallucination, épilepsie
- périphérique: neuropathies

↗ si AINS



- toxicité cardiaque:
prolongation de l'intervalle QTc

Interactions
médicamenteuses !



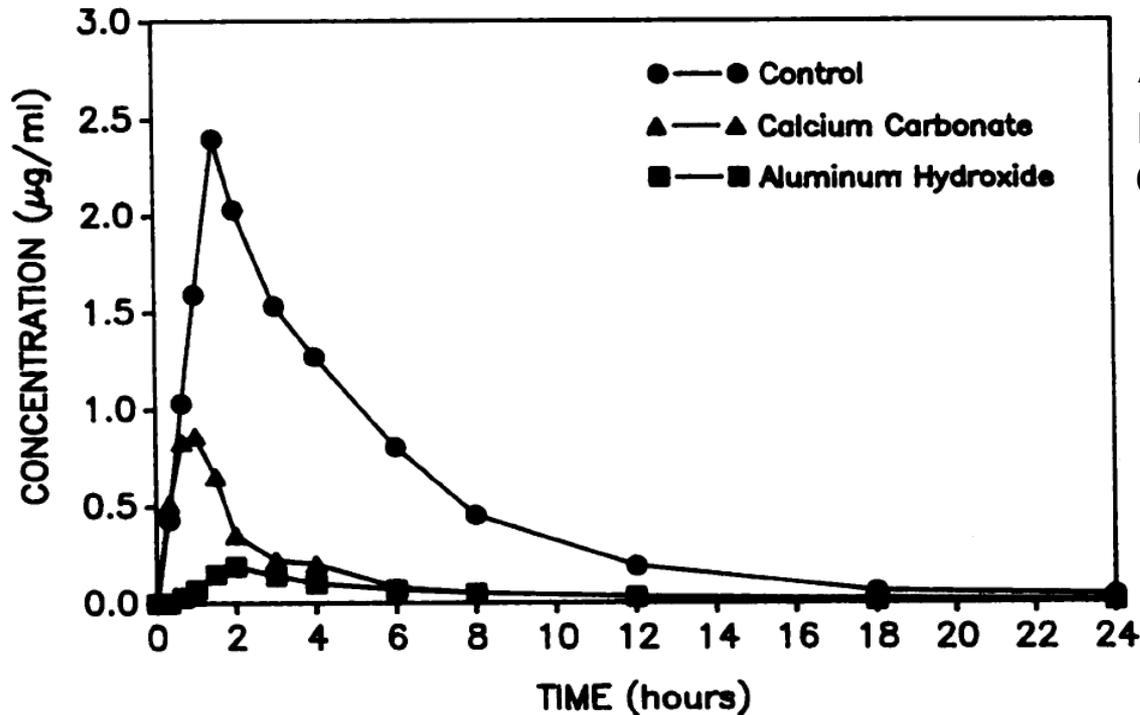


Principales interactions médicamenteuses

- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

→ espacer les prises



- A. Cipro 750 mg
- B. + 850 mg CaCO₃
- C. + 600 mg Al(OH)₃

| Treatment ^a | C _{max} (µg/ml) | AUC _{0-t} (µg/h/ml) |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| A | 3.18 ± 1.29 | 13.50 ± 4.61 |
| B | 1.69 ± 0.48 | 7.82 ± 3.09 |
| C | 0.60 ± 0.58 | 2.08 ± 1.20 |



Principales interactions médicamenteuses

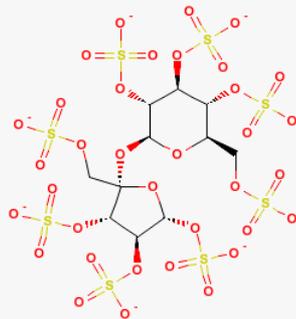
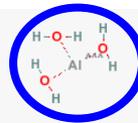
- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

→ espacer les prises

Les sels cachés

sucralfate



VIDEX d.d.I.

(BRISTOL-MYERS
SQUIBB BELGIUM)

| VII H |

Composition qualitative et quantitative:

Un flacon contient 2 g de didanosine.

Forme pharmaceutique:

Poudre pour solution buvable.

Méthode de préparation.

Avant d'être administrée, la poudre doit être reconstituée comme décrit ci-dessous. Cette reconstitution inclut l'utilisation d'un antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium $[Mg(OH)_2]$ et de l'hydroxyde d'aluminium $[Al(OH)_3]$ ou de l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) comme agents tampons majeurs jusqu'à obtention d'une concentration finale de 10 mg/ml ou 5 mg/ml de didanosine.



Principales interactions médicamenteuses

- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

→ espacer les prises

- inhibition CYP1A2

Théophylline

- risque d'hémorragie avec anticoagulants oraux (effet sur la flore)
- augmentation des effets secondaires en association avec d'autres médicaments
 - prolongation de l'intervalle QTc
 - dysglycémie (gatifloxacine!) avec hypoglycémifiants
 - toxicité nerveuse avec AINS
 - tendinopathies avec corticoïdes

Médicaments qui augmentent le risque de torsade de pointe

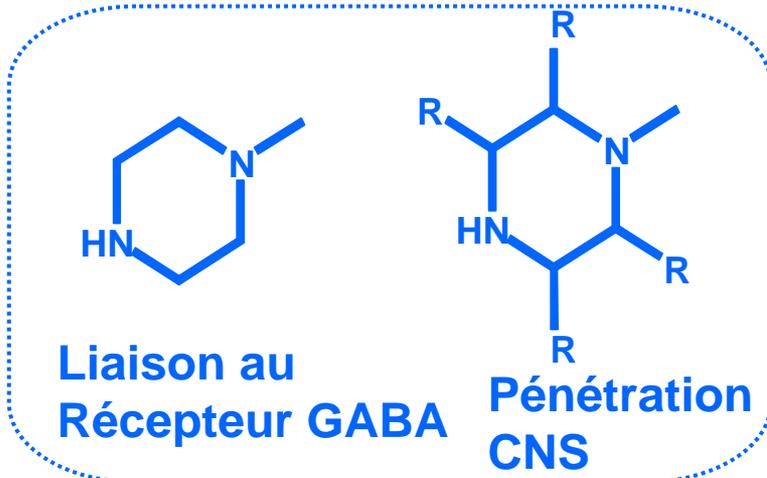


Table 1. Cardiac and non-cardiac drugs reported to block I_{Kr} , cause torsade de pointes, induce EADs and increase dispersion of ventricular repolarization^{a-c}

| Drug ^d | Blocks I_{Kr} | Prolongs QT interval | TdP reported | Induces EADs | Increases dispersion of repolarization ^e |
|---|-----------------|----------------------|----------------|----------------|---|
| Anti-arrhythmics | | | | | |
| Almokalant | + | + | + | + | + |
| Amiodarone | + | + | + | - | ± |
| Azimilide | + | + | + | + | + |
| Dofetilide | + | + | + | + | + |
| Ibutilide | + | + | + | + | + |
| Quinidine | + | + | + | + | + |
| D-Sotalol | + | + | + | + | + |
| Antihistamines | | | | | |
| Astemizole | + | + | + ^f | + | + |
| Terfenadine | + | + | + ^f | + | + |
| Antibiotics | | | | | |
| Erythromycin | + | + | + ^f | + | + |
| Clarithromycin | + | + | + ^f | + | + |
| Ca²⁺ channel blockers | | | | | |
| Diltiazem | + | ± | - | - | - |
| Verapamil | + | ± | - | - | - |
| Mibefradil | + | + | + | + | - |
| Bepridil | + | + | + | + | + |
| Psychotherapeutics | | | | | |
| Sertindole ^g | + | + | + | + ^h | + |
| Droperidol | + | + | + | + | ? |
| Fluoxetine ⁱ | + | ± | + ^f | - | ? |
| Miscellaneous | | | | | |
| Cisapride | + | + | + ^f | + | + |
| Sodium pentobarbital | + | + | - | - | - |
| Ketanserin | + | + | + | + | + |

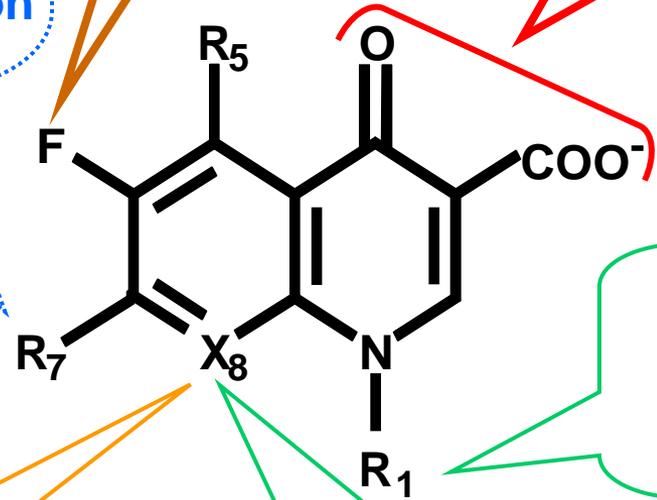
^aMany drugs known to cause torsade de pointes (TdP), prolong the QT interval and inhibit the rapid component of the delayed rectifier K^+ current (I_{Kr}) were not included because information regarding whether or not they cause early afterdepolarizations (EADs) or increase dispersion of ventricular repolarization was not found.

RSA ~ effets secondaires



génotoxicité

Ca⁺⁺, Al⁺⁺⁺, Fe⁺⁺⁺:
complexation;
chondrotoxicité



Subst. peu encombré :
↗ Inhibition P450

Subst. encombré :
↗ Inhibition P450

Halogène :
phototoxicité
génotoxicité

Subst. peu encombré ;
naphthyridone :
↗ Inhibition P450

sparflo
clina

Effets secondaires ayant mené à un retrait du marché

Pourquoi ?

Effets secondaires fréquents

Molécules à meilleur indice thérapeutique disponibles

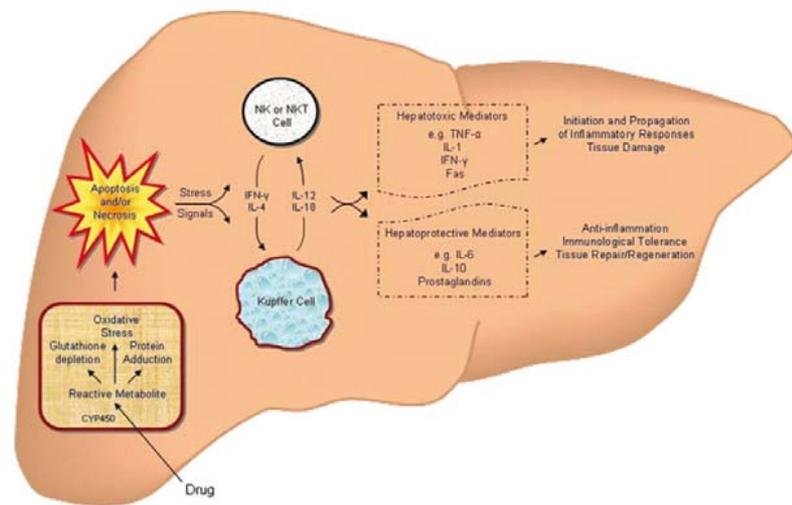
Effets secondaires rares mais graves (< 0.01 % des patients)

Nb de patients moyen enrôlé dans les études cliniques I / II / III:
quelques centaines – milliers ...



Effets secondaires ayant mené à un retrait du marché

| | |
|---------------|--|
| pefloxacin | chondrotoxicité: 14 % tendinites: 2.8 % |
| sparfloxacin | rash : >10 % |
| grepafloxacin | troubles digestifs > 10 % prolongation intervalle QTc > 10 msec |
| gatifloxacin | hypoglycémies |
| temafloxacin | hémolyse < 0.02 % |
| clinafloxacin | rash : 4 % hypoglycémies |
| trovafloxacin | toxicité hépatique 0.006% |



Holt & Ju AAPS Journal. 2006; 8(1): E48-E54

Propriétés pharmacocinétiques



• Absorption

bonne biodisponibilité orale

MAIS formation de complexes
non résorbés avec les ions-tri valents

Interaction
avec aliments
et médicaments

• Distribution

distribution large, pénétration dans le SNC

accumulation cellulaire

fixation aux cartilages

effets secondaires

indications intracell.

effets secondaires

• Elimination

élimination essentiellement rénale

métabolisme hépatique partiel

$t_{1/2}$ variable selon la molécule

effets secondaires
indic. urinaires

Interactions médic.
via CYP450

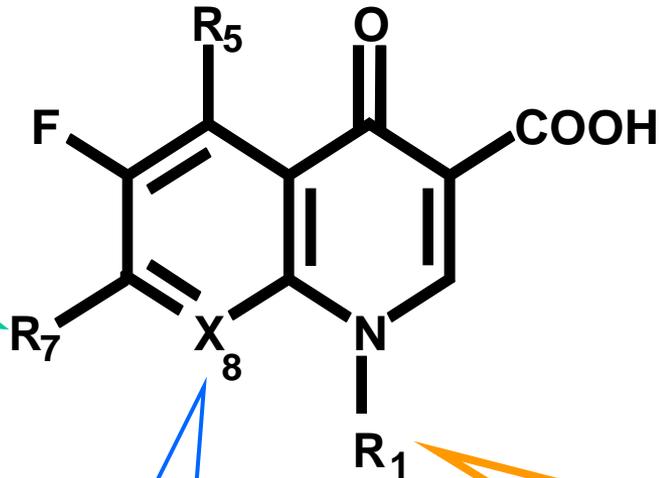
administration 1-3X/jour

RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

Subst. encombré :

↗ $t_{1/2}$

↗ Pénétration SNC



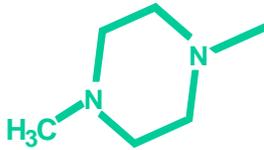
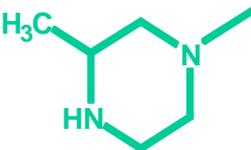
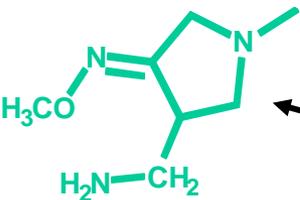
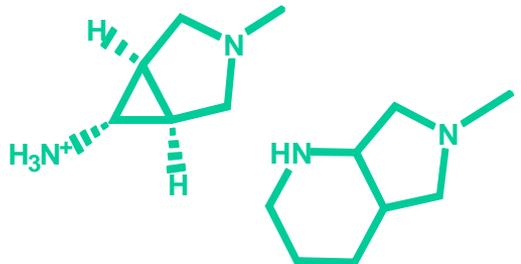
Naphthyridone :

↗ biodisponibilité



↗ V_d

RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

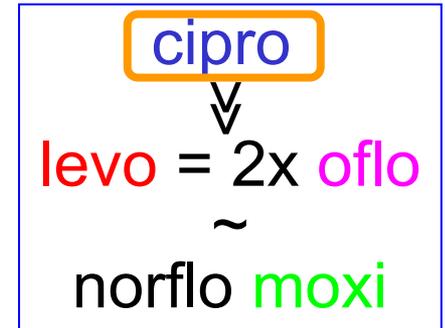
| | $t_{1/2}$ (h) | nb.admin/jour | |
|--|--------------------|----------------|-------------|
|  | oflo / lévo | 5 - 7 | 2 x* |
| | peflo | 10 | 2 x* |
| | flero | 9 - 13 | 1 x |
|  | grepa | 10 - 12 | 1 x |
| | gati | 13 | 1 x |
|  | gemi | 8 | 1 x |
| | trova | 10 | 1 x |
| | moxi | 12 | 1 x |
|  | autres FQ | 3 - 6 | 2 x |

* Si CMI élevées...

Indications des fluoroquinolones pour un usage raisonné

Molécules de 1ère génération: infections à Gram(-)

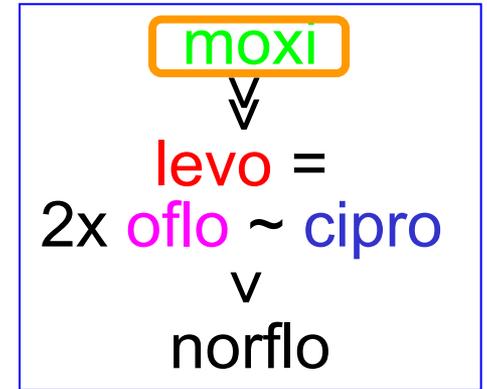
- infections urinaires
- infections à *Pseudomonas*
- infections intracellulaires à germes sensibles
(*Legionella*, *Chlamydia*, *Salmonella*)
- maladies sexuellement transmissibles
- infections des voies digestives
usage à éviter
 - en raison de la réabsorption de l'antibiotique qui réduit la concentration dans le tube digestif et favorise l'émergence de résistances;
 - du large spectre qui induit des modifications de flore
- prophylaxie
 - de la méningite à méningocoque
 - de la chirurgie transurétrale
 - des infections chez les neutropéniques.



Indications des fluoroquinolones pour un usage raisonné

Molécules de 2-3ème génération: infections à Gram(+)

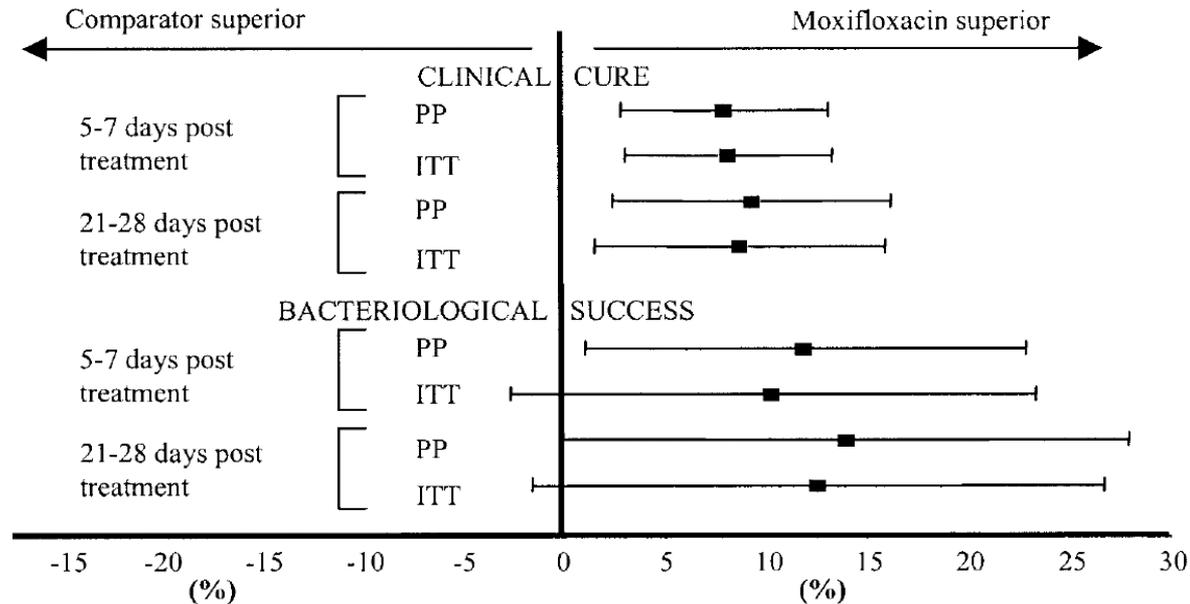
- infections respiratoires à *S. pneumoniae*
limiter l'usage
 - aux infections des voies respiratoires basses
 - aux patients allergiques aux β -lactames
 - en cas de suspicion de co-infection par des intracellulaires
 - aux patients chez lesquels un effet bactéricide rapide est souhaité
- infections de la peau et des tissus mous
attention, les MRSA sont souvent résistants ...
alternative utile si infection polymicrobienne



Démonstration clinique de l'efficacité

co-amoxiclav (1.2 g)
administered by i.v. infusion 3x/day followed by
oral co-amoxiclav (625 mg) 3x/day,
+/- clarithromycin (500 mg) 2X/day (i.v. or p.o.),
for 7 to 14 days

moxifloxacin (400 mg)
given intravenously (i.v.) once daily
followed by oral moxifloxacin (400 mg)
for 7 to 14 days



ITT: Intent-to-Treat: tous les patients randomisés
PP: Per Protocol: patients ayant terminé l'étude

Finch et al. AAC (2002) 46:1746-54.

des exemples d'ordonnance

| | |
|---|---|
|  1.23456.78.901 | Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont |
| A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: Madame C.B. | |
| Réservé à la vignette du conditionnement | R/ ofloxacine dt 1 bte co 200 mg S/ 1 co 2x / jour |
| Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456 | Date et signature du prescripteur  02/02/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: 02/02/2008 |
| PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS | |

58 ans

Antécédents connus:

hypertension, hypercholestérolémie, diabète type II,
reflux gastro-oesophagien

Infection urinaire

→ demi-vie courte, 2X/jour

→ faible dose car concentration élevée dans urine

Persistance des symptômes après 10 jours ??



Médicament en vente libre pris
de sa propre initiative ...

Rennie (Roche / Bayer)

[calcium carbonate 680 mg + magnésium carbonate 80 mg]
compr. à sucer sans sucre

€ 48
€ 96

€ 4,90
€ 7,90

des exemples d'ordonnance

| | |
|---|--|
|  1.23456.78.901 | Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont |
| A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>Monsieur B.C.</u> | |
| Réservé à la vignette du conditionnement | R/ R/ levofloxacine dt 1 bte co 500 mg S/ <u>1 co / jour</u> pdt 10 jours |
| Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456 | Date et signature du prescripteur  <u>02/02/2008</u> Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: <u>02/02/2008</u> |
| PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS | |

70 ans

Antécédents connus:

hypertension, bronchiteux chronique

Exacerbation de bronchite ?

Risques d'interactions ?

corticoïdes
de façon régulière ?

Risque d'effet secondaire accru ?

 PLAN / LE C.B.I.P. / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / ATC / Télécharger / Chercher

 Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.

Folia Pharmacotherapeutica 

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance, Juillet 2002

Tendinites et ruptures tendineuses liées à la prise de lévofloxacine

La lévofloxacine (TAVANIC) est une fluoroquinolone commercialisée en Belgique depuis l'année 2000. Comme c'est le cas avec les autres fluoroquinolones commercialisées, des atteintes tendineuses ont été aussi rapportées avec la lévofloxacine. Un article publié dans les Folia d'août 2001 signalait déjà la notification au Centre belge de Pharmacovigilance de 12 cas de tendinite (dont 6 avaient évolué vers une rupture). Etant donné le nombre important de nouveaux cas récemment notifiés au Centre, l'ensemble des notifications de tendinopathies impliquant la lévofloxacine reçues par le Centre à la date du 16 avril 2002 ont fait l'objet d'une nouvelle analyse.

Depuis la commercialisation du TAVANIC, le Centre a enregistré 161 cas de tendinopathies; une rupture tendineuse a été signalée dans 68 de ces cas. L'âge moyen des patients était de 69 ans. Environ la moitié des patients prenaient en même temps des corticostéroïdes. Le délai moyen entre le début du traitement et la survenue des tendinopathies et des ruptures tendineuses était respectivement de 8,4 et de 10 jours. Dans certains cas, des ruptures tendineuses sont survenues dans les 48 heures après le début du traitement.

Bien que les données d'un système de notification spontanée ne permettent pas de comparer le risque de tendinopathie encouru avec les différentes fluoroquinolones, le nombre de cas d'atteintes tendineuses rapportés avec la lévofloxacine sur une période d'environ 2 ans est largement supérieur au nombre de notifications reçues depuis la commercialisation (voilà plus de 10 ans) de 4 autres fluoroquinolones: ciprofloxacine (22 cas depuis 1990), norfloxacine (8 cas depuis 1990), ofloxacine (63 cas depuis 1989) et péfloxacine (16 cas depuis 1991). Des études épidémiologiques ont été entreprises pour évaluer si le risque de tendinopathie est réellement supérieur avec la lévofloxacine qu'avec les autres fluoroquinolones.

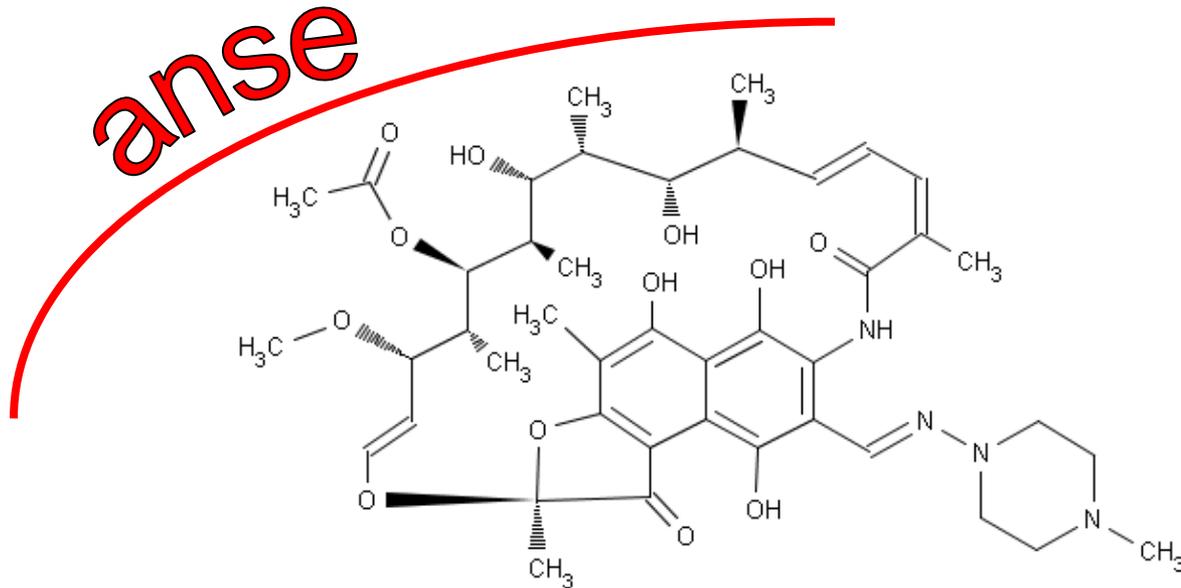
Les indications pour lesquelles la lévofloxacine avait été prescrite chez les patients pour lesquels une rupture tendineuse a été rapportée étaient généralement une bronchite aiguë ou chronique (32%), une bronchopneumopathie chronique obstructive (28%) et une bronchopneumopathie sans autre spécification (15%). Rappelons que la seule indication actuellement justifiée de la lévofloxacine en pratique ambulatoire est le diagnostic bien établi de pneumonie extra-hospitalière chez des patients allergiques aux β -lactames [voir les Folia de janvier 2001].

Si un traitement par la lévofloxacine s'avère nécessaire, il est important que le patient soit informé de la nécessité de contacter son médecin dès l'apparition d'une douleur tendineuse. Si une tendinopathie est suspectée, il faut arrêter immédiatement le traitement dans le but de prévenir une rupture et, le cas échéant, instaurer un traitement approprié [par exemple, une immobilisation du ou des membre(s) atteint(s)]. Il faut aussi tenir compte de l'existence d'un risque accru de tendinopathie chez des patients âgés et/ou traités simultanément par des corticostéroïdes.

ANSAMYCINES

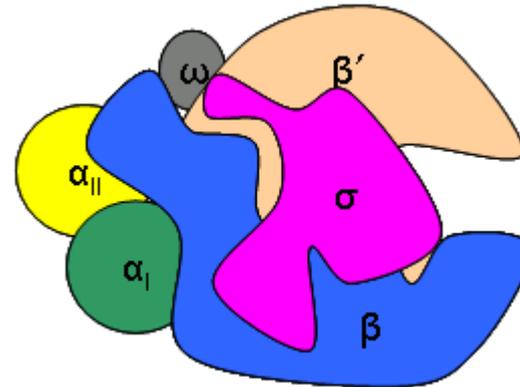
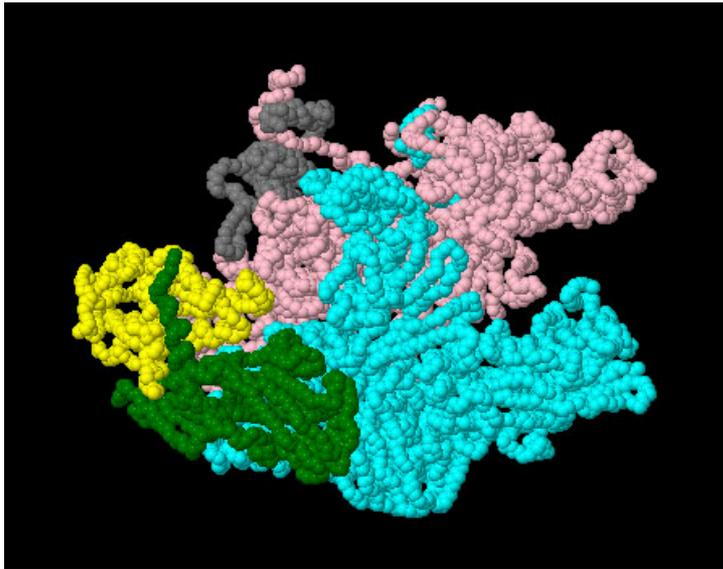
La rifampicine

Découverte de la rifampicine au début des années 60' par CIBA et Lepetit



Ce médicament a révolutionné le traitement de la tuberculose, ce qui a valu le " Prix Galien for Pharmaceutica" à ses découvreurs

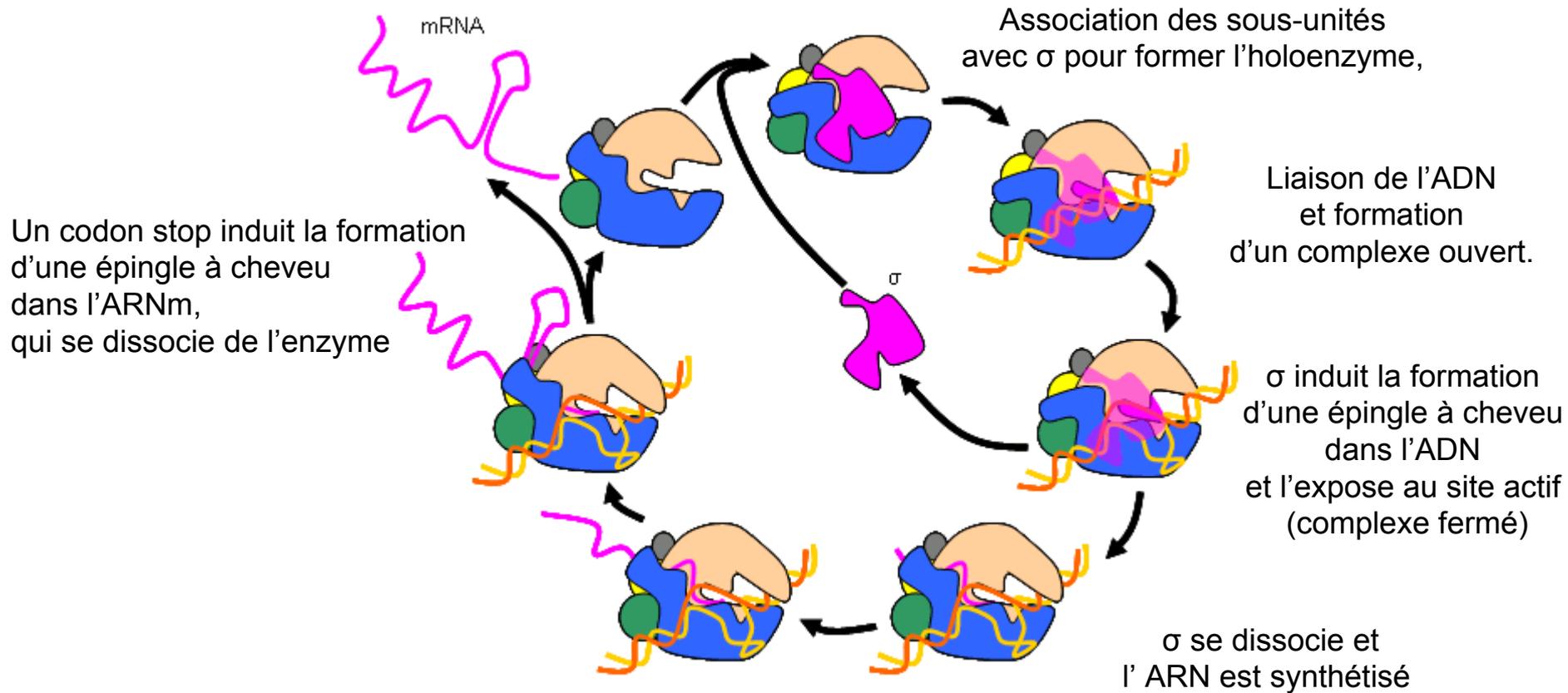
Cible pharmacologique: ARN polymérase



Enzyme formée de 5 sous-unités:

- α_I α_{II} – nécessaires à la liaison de l'ADN et à l'assemblage
- β β' - nécessaires à la liaison de l'ADN et à la catalyse.
- ω – stabilise la liaison de β'
- σ – forme l'holoenzyme.

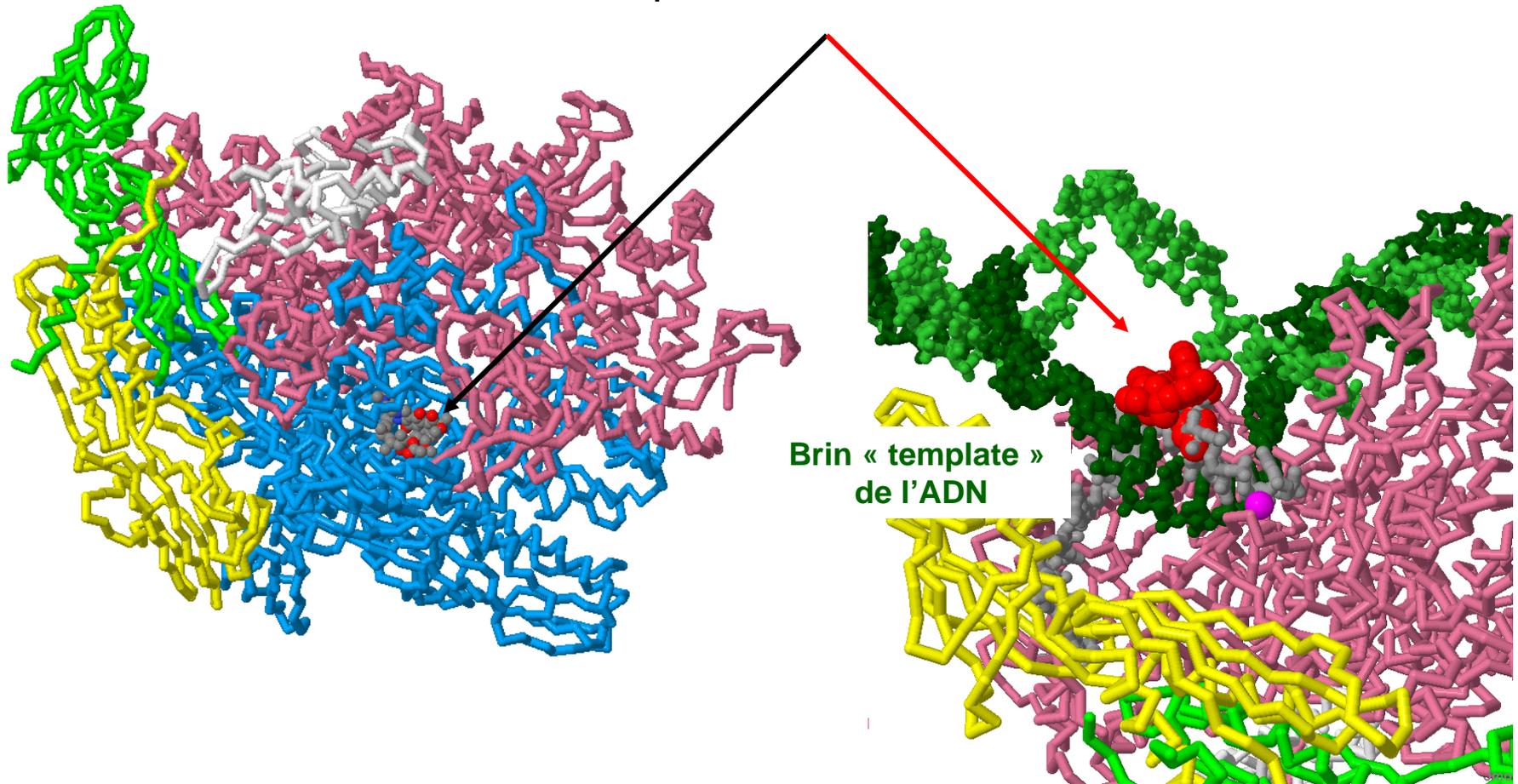
Cible pharmacologique: ARN polymérase



Inhibition de l'ARN polymérase par la rifampicine

La rifampicine se lie à la sous-unité β \rightarrow blocage

- de l'initiation ou
- de la sortie du tunnel empêchant la sortie de l'ARN en croissance



Spectre d'activité et indications

spectre :

- Gram (+)
- Certains Gram(-) :
N. gonorrhoeae, N. meningitidis et Legionella pneumophila
- *Mycobacterium tuberculosis*

Indications :

- tuberculose, en association
- prophylaxie de la méningite à *Haemophilus influenzae* et à méningocoques
- infections de l'os multirésistantes (en association)

Limitations sévères à son usage ...

Résistance très fréquente :

Mutation de l'ARN polymérase : $1/10^6$

Tout foyer infectieux contient $> 10^6$ bactéries

→ **Toujours utiliser en association avec d'autres antibiotiques**

Toxicité hépatique et interactions médicamenteuses :

puissant inducteur du métabolisme hépatique

→ Réduction de l'efficacité de nb médicaments

Effets secondaires :

coloration en rouge des urines et des larmes



Parmi les nombreux exemples d'effets indésirables de médicaments, on cite souvent celui de la perte d'effet de la pilule contraceptive en présence d'un antibiotique, la rifampicine. C'est ainsi que sont nés des enfants « rifampicine », nés de mères soignées avec un médicament qui a réduit leur protection contraceptive...