



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2025

THESE n° 27

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenu publiquement le 4 Mars 2025

par

Mme MAZZOCCHI Juliette
Née le 14 juillet 1997 à Lyon

Profil d'interaction de la clindamycine avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4

JURY

Président du jury : M. GOUTELLE Sylvain, PU-PH

Membres du jury : M. REVERCHON Jérémie, Assistant spécialiste

M BARTHELEMY David, Assistant hospitalo-universitaire

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOSNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés
(GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYE (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDİ-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

Guillaume PLET (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Chloé HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Serment de Galien

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :



- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

REMERCIEMENTS :

A mon jury,

À **M. Sylvain Goutelle**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse
Merci pour ton encadrement à Pierre Garraud et ta pédagogie qui ont éveillé mon intérêt pour la pharmacologie.

À **M. Jérémy Reverchon**. Merci pour ton accompagnement, tes conseils éclairés et ta disponibilité tout au long de cette thèse. Merci pour nos échanges, qui m'ont permis de mieux structurer mes idées et de dépasser mes doutes. Merci aussi de m'avoir fait apprécier ce travail (c'était pas gagné)

À **M. David Barthélémy**. Merci de me faire l'honneur de juger mon travail. J'apprécie sincèrement votre regard et votre contribution à cette étape clé de mon parcours.

À ma famille.

À **Maman et Nico**,

Depuis toujours, à chaque étape de ma vie, vous avez été là pour me soutenir, me pousser et m'encourager. Merci d'avoir partagé mes doutes autant que mes victoires, de croire en moi même quand je n'y arrivais plus. J'espère vous avoir rendus fiers.

Maman, tu es un modèle de force et de courage. Je t'admire profondément. Merci pour tout.

À **Grand-mère**,

Merci de m'avoir accueillie, soutenue tout au long de ces études. Merci d'avoir écoutée d'une oreille, parfois distraite quand je te récitais mes cours. Merci d'avoir toujours été là, prête à me chercher à la BU, à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit. Tu as été un pilier irremplaçable, et je te suis infiniment reconnaissante.

À **Tio et Tia**,

Merci de m'avoir toujours accueillie, soutenue et écoutée, d'avoir été ce pilier à chaque période de révisions. Merci de m'avoir portée tout au long de cette interminable dernière ligne droite.

À **mes sœurs, Charlotte et Blanche**,

Merci d'être toujours là, même quand tout n'est pas simple. Merci d'être les sœurs que vous êtes, de me relever quand je trébuche, de croire en moi quand je doute, et de me pousser à avoir confiance en moi. Votre soutien indéfectible compte pour moi plus que vous ne l'imaginez.

A **ma famille de Savoie** merci d'avoir cru en moi et d'avoir partagé chaque étape de ce parcours.

À **ma belle-famille**, merci pour votre accueil, votre bienveillance et ces beaux moments partagés.

À **mon Papa**, qui je l'espère est fier de moi.

À mes amis

À **mes coexternes de Pierre Garraud, Garance, Philippine, Guillaume, Clotilde, Lola, Driss, Hugo** merci pour cette belle année de 5HU, ces soirées jeu de société, ces montages photos et ces soirées D&CO du meilleur gout.

À **mes copines de Montréal, Emma, Juliette, Léa, Méline, Elise**, il aura fallu que l'on parte à l'autre bout du monde pour se rencontrer, mais Tabernak ! Ça en valait la peine. Merci pour ces aventures et les prochaines à venir.

À **Sibylle**, réunies par les bancs de la fac, tu es devenue ma dernière sœur, et malgré la distance, tu as toujours été présente lors des moments importants de ma vie. Merci d'être là, même de loin, inébranlable. J'ai hâte de partager encore bien d'autres moments avec toi.

À **Clara, Nico et Alexis**, Vous m'avez accueillie comme si j'avais toujours fait partie de votre famille, et votre amitié a été un soutien précieux tout au long de cette aventure. Merci pour ces soirées raclettes, barbecues et ces liens qui, je l'espère, dureront toujours.

A **Timothé**, mon amour,

Ce chapitre se referme enfin, et je n'aurais pu l'écrire sans toi. Merci d'avoir été là à chaque doute, chaque victoire, chaque éclat de rire et chaque moment de découragement. Merci de m'aimer et de me soutenir avec une constance et une force infinie, d'être mon pilier et mon plus précieux soutien. J'ai hâte d'écrire avec toi la suite de notre histoire. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN.....	8
REMERCIEMENTS :.....	9
TABLE DES FIGURES.....	15
TABLE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	18
PARTIE 1 : LA CLINDAMYCINE : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES ET APPLICATIONS.....	19
A- PHARMACOLOGIE	20
B- MECANISME D’ACTION	21
1. Structure du ribosome bactérien.....	21
2. La synthèse protéique.....	21
2.1. L’initiation.....	21
2.2. L’élongation	21
2.3. Terminaison.....	22
3. Mécanisme d’action de la clindamycine et interaction avec le ribosome bactérien	23
4. Mécanismes d’action complémentaires	24
C- PHARMACOCINETIQUE	25
1. Absorption	25
2. Distribution.....	25
3. Métabolisme.....	26
4. Elimination	26
D- SPECTRE ET INDICATIONS.....	27
1. Spectre antimicrobien.....	27
2. Indications principales.....	29
E- POSOLOGIES USUELLES ET FORMES DISPONIBLES.....	30
1. Posologies usuelles	30
2. Formes disponibles	33
F- RESISTANCES	33
1. Modification de la cible.....	34
2. Efflux actif	34
3. Inactivation enzymatique	35
G- EFFETS INDESIRABLES	35
H- CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D’EMPLOI ET SURVEILLANCE	36
1. Contre-indications	36
2. Précautions d’emploi/ mise en garde.....	36
2.1. Insuffisance hépatique.....	36
2.2. Insuffisance rénale.....	36

2.3.	Grossesse.....	37
2.4.	Allaitement.....	37
2.5.	Personnes âgées	37
3.	<i>Surveillance</i>	37
I-	INTERACTION SELON LES SOURCES OFFICIELLES : THESAURUS DES INTERACTION, BASE DE DONNEES PUBLIQUES DES MEDICAMENTS	38
J-	CONCLUSION.....	38
PARTIE 2 : LE METABOLISME DES XENOBIOTIQUES ET LE CYP		40
A-	METABOLISME DES XENOBIOTIQUES	41
1.	<i>Phase 0 : entrée dans la cellule</i>	42
2.	<i>Phase I : Fonctionnalisation.</i>	42
3.	<i>Phase II : conjugaison</i>	43
4.	<i>Phase III : Transport hors de la cellule</i>	43
B-	CYTOCHROME P450 ET CYP 3A4	45
1.	<i>Structure et fonction</i>	45
2.	<i>Mécanisme</i>	45
3.	<i>Répartition des CYP 450</i>	46
4.	<i>Polymorphisme des CYP450</i>	47
4.1.	Phénotypes métaboliques et implications cliniques.....	47
4.2.	Types de polymorphismes	48
4.3.	Mécanismes des polymorphismes.....	48
4.4.	Polymorphismes majeurs des CYP450.....	49
C-	CYP 3A4.....	49
1.	<i>Structure, cinétique et importance dans le métabolisme des médicaments</i>	49
1.1.	Variété de substrat	49
1.2.	Cinétique	50
1.2.1.	Sites de liaison multiples	50
1.2.2.	Changement conformationnel	50
2.	<i>Induction et inhibition CYP 3A4</i>	51
2.1.	Induction CYP 3A4	51
2.1.1.	PXR (Pregnane X Receptor)	51
2.1.2.	CAR (Constitutive Androstane Receptor)	52
2.1.3.	HFN4	53
2.1.4.	ER et GR	54
2.1.5.	Conséquences de l'induction.....	55
2.2.	Inhibition CYP 3A4	55
2.2.1.	Inhibition réversible	56
2.2.2.	Inhibition irréversible	56
2.2.3.	Impact clinique de l'inhibition enzymatique	58
D-	CONCLUSION.....	59

PARTIE 3 : PROFIL D'INTERACTIONS DE LA CLINDAMYCINE : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE.....	60
A- INTERACTIONS RECENSEES ET THEORIQUES	61
1. <i>Selon les ressources utilisées en pratique courante</i>	61
1.1. Bases de données courantes	61
1.1.1. Vidal	61
1.1.2. Base de Données Publique des Médicaments (BDDPM)	61
1.1.3. Thésaurus des interactions	61
1.1.4. Thériaque.....	62
1.2. Interaction de la clindamycine selon les bases de données courantes	62
2. <i>Interactions liées au métabolisme</i>	63
2.1. DDI Predictor (Drug-Drug Interaction).....	64
2.2. Interactions liées au métabolisme de la clindamycine selon DDI Predictor.....	64
3. <i>Analyse des Différences entre les Bases de Données Courantes et les Outils Spécialisés pour les Interactions de la Clindamycine</i>	66
3.1. Différences Observées entre les Outils	66
3.2. Conséquences pour la Pratique Clinique	66
3.3. Exemple d'Interaction.....	67
3.4. Lacunes dans les Bases de Données et Conséquences	67
B- LES DONNEES DE LA LITTERATURE	68
1. <i>Association Clindamycine-Rifampicine : bénéfices et interaction</i>	68
1.1. Pourquoi cette association ?	68
1.2. Interaction entre la rifampicine et la clindamycine	69
2. <i>Analyse de la littérature scientifique</i>	70
2.1. Interactions pharmacocinétiques et diminution de la concentration en clindamycine	70
2.2. Etude en faveur de l'association Clindamycine-rifampicine	72
2.2.1. Dans le traitement des infections ostéoarticulaires	72
2.2.2. Dans le traitement de l'hidradénite suppurée.....	74
2.3. Problématique soulevée par les différentes études	76
C- HYPOTHESES ET PISTES DE REFLEXION	77
1. <i>Hypothèses liées au contexte de l'association clindamycine-rifampicine</i>	77
2. <i>Hypothèses sur le maintien de l'efficacité de la clindamycine en présence d'inducteurs du CYP3A4</i> 79	
2.1. Activité des métabolites	80
2.2. Effet de concentrations sous-inhibitrices de clindamycine.....	81
2.2.1. Effet sur les biofilms	81
2.2.2. Effet sur les facteurs de virulence : exemple de S.aureus	83
2.2.3. Effet sur l'opsonisation et la phagocytose	86
2.3. Impact de la voie d'administration.....	87
3. <i>Hypothèses sur les interactions de la clindamycine avec les inhibiteurs du CYP3A4 : Risques d'accumulation et d'effets indésirables</i>	88
4. <i>Conclusion</i>	89

CONCLUSION GENERALE	90
ANNEXES.....	93
1. <i>Annexe 1 : Tableau des interactions de la clindamycine avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP 3A4 d'après DDI Predictor</i>	93
1. <i>Annexe 2 : Arbre décisionnel de traitement de l'hydradénite suppurée selon les recommandations européennes et place de l'association clindamycine-rifampicine (137)</i>	98
BIBLIOGRAPHIE	99

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA CLINDAMYCINE : 7-CHLORO-6,7,8-TRIDESOXY-6-[(1-METHYL-4-PROPYL-2-PYRROLIDINYL)CARBONYL]-AMINO]-1-THIO-L-THREO-ALFA-D-GALACTO-OCTOPYRANOSIDE DE (2S-TRANS)-METHYLCHLORHYDRATE (1).....	20
FIGURE 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA LINCOMYCINE ET CLINDAMYCINE(3).....	20
FIGURE 3 : SCHEMA DES 3 ETAPES DE LA SYNTHESES PROTEIQUES PAR LE RIBOSOMES(8)	22
FIGURE 4 : INTERACTION DE LA CLINDAMYCINE AVEC LA CAVITE PEPTIDYLTRANSFERASE DE L'ARNr23 S DE LA SOUS UNITE 50S DU RIBOSOME BACTERIEN(12).....	23
FIGURE 5 :ETAPES DU METABOLISME DES XENOBIOTIQUES (65,74,75).....	44
FIGURE 6 : REACTION ENZYMATIQUE DE PHASE I PAR LE CYP450 D'APRES PHARMACOMEDICALE.ORG(64)	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 7 : NIVEAU PLASMATIQUE DU MEDICAMENT EN FONCTION DU TEMPS SELON LES DIFFERENTS PHENOTYPES : METABOLISEURS LENTS, RAPIDES ET ULTRA-RAPIDES(75).....	48
FIGURE 8 : EXEMPLES DE 2 SUBSTRATS DU CYP3A4 : LA LIDOCAÏNE ET LA CICLOSPORINE MONTRANT L'ETENDUE DE LA DIVERSITE DES SUBSTRATS DE CETTE ENZYME(84,85)	50
FIGURE 9: SCHEMA DES MECANISMES DE L'INDUCTION TRANSCRIPTIONNELLE DIRECTE DE CYP 3A4 PAR LES RECEPTEURS NUCLEAIRES PXR ET CAR PAR LES XENOBIOTIQUES (98).....	54
FIGURE 10 : RESULTAT DE L'ANALYSE DE PRESCRIPTION CLINDAMYCINE + DILTIAZEM DU SITE THERIAQUE® REALISEE EN NOVEMBRE 2024(114)	67
FIGURE 11 : RESULTAT DE L'ANALYSE DE PRESCRIPTION ET DETECTION D'INTERACTION REALISEE SUR THERIAQUE® EN NOVEMBRE 2024(114)	70
FIGURE 12 : PROFILS PHARMACOCINETIQUES INDIVIDUELS DE LA CLINDAMYCINE OBSERVES (A) AU JOUR 2 AVANT LA CO-ADMINISTRATION DE RIFAMPICINE ET (B) AU JOUR 14 PENDANT LA CO-ADMINISTRATION DE RIFAMPICINE (D'APRES GOULENOK ET AL. 2023)(128)	71
FIGURE 13 : TAUX D'ECHEC THERAPEUTIQUE EN FONCTION DES CO-ANTIBIOTIQUES ASSOCIES A LA RIFAMPICINE, D'APRES BELMAN ET AL.(136)	74
FIGURE 14 : : EXPRESSION DE NUC1 EN ABSENCE ET EN PRESENCE DE CLINDAMYCINE A UNE CONCENTRATION DE 0,03 MG/L D'APRES SCHILCHER, 2014(160)	84
FIGURE 15 : EFFET DE CONCENTRATIONS SOUS-INHIBITRICES DE DIFFERENTS ANTIBIOTIQUE SUR PRODUCTION DE PVL PAR S.AUREUS D'APRES DUMISTRESCU 2008 (163).....	85

TABLE DES TABLEAUX

TABEAU 1 : SPECTRE ANTIMICROBIEN DE LA CLINDAMYCINE(2,14,17,23,27,31)	28
TABEAU 2 : POSOLOGIE DE LA CLINDAMYCINE DANS CES INDICATIONS PRINCIPALES(31,33–38)	32
TABEAU 3 : INTERACTIONS DE LA CLINDAMYCINE SELON LES SOURCES OFFICIELLES : THESAURUS DES INTERACTIONS DE L'ANSM ET BASES DE DONNEES PUBLIQUES DES MEDICAMENTS (BDDPM) ET VIDAL(31,54,58,108)	63
TABEAU 4 : EXEMPLES D'INTERACTIONS MEDCAMENTEUSES DE LA CLINDAMYCINE AVEC DIFFERENTS INDUCTEURS ET INHIBITEURS DU CYP3A4 – DDI PREDICTOR(110,111)	65

LISTE DES ABREVIATIONS

ABBREVIATION	SIGNIFICATION
--------------	---------------

ABC	ATP binding cassette
ADN	Acide désoxyribubonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
ANSM	Agence Nationale de sécurité des médicaments et produits de santé
ARE	Antibiotics resistance
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARNr	Acide ribonucléique ribosomal
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ASAT	Aspartate amino transférase
ASC	Aire sous la courbe
ATP	Adénosine triphosphate
AVK	Antivitaminique K
BDDPM	Base de données publique des médicaments
CAR	Constitutive Androstane Receptor (Recepteur constitutif des androstanes)
CCRP	Covalent Chaperone Regulated Protein
CI	Contre-indication
CLI	Clindamycine
Cmax	Concentration maximale
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CYP 3A4	Cytochrome P450 3A4
DAIR	Debridement, antibiotics, and implant retention (débridement, antibiotique et rétention d'implants)
DDI	Drug-drug interaction
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DR3	Direct Repeat de type 3
EPS	Substances polymères extracellulaires

ER	Estrogen Receptor(récepteur des œstrogènes)
erm	erythromycin ribosome méthylase
FAD	Flavine adénine dinucléotide
FDA	Food and drug administration
FMN	Flavine mononucléotide
GR	Recepteur aux glucocorticoïdes
GST	Glutathio-S-transférase
HS	Hidradénite suppurée
HSP90	Heat Shock Protein 90
HSS	Hidradenitis Suppurativa Score
IM	Intramusculaire
INR	International Normalized Ratio
IOA	Infections ostéoarticulaires
IV	Intraveineuse
log GM	Logarithme de la moyenne géométrique
LSa	Lincosmides-straptogramines A
LSaP	Lincosmides-straptogramines A- pleuromutilines
Met	Methionine
MLS	Macrolides-lincosamides-streptogramines
MLSb	Macrolides-lincosamides-streptogramines B

INTRODUCTION

L'optimisation de l'utilisation des antibiotiques est un enjeu majeur dans un contexte de médecine personnalisée et de lutte contre l'antibiorésistance. Dans cette perspective, la prise en compte des interactions médicamenteuses est essentielle pour garantir à la fois l'efficacité thérapeutique et la sécurité des patients.

La clindamycine, largement prescrite pour traiter des infections sévères, notamment celles impliquant *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), constitue un antibiotique essentiel en pratique clinique.

Son métabolisme repose principalement sur le CYP3A4, une enzyme clé du métabolisme hépatique impliquée dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Pourtant, lors de l'analyse des ressources utilisées en clinique courante, nous avons constaté une absence notable de données sur les interactions potentielles entre la clindamycine et les modulateurs du CYP3A4. Paradoxalement, certaines de ces associations sont couramment utilisées, soulevant des interrogations sur leurs implications pharmacocinétiques et cliniques.

En nous appuyant sur les principes du métabolisme des xénobiotiques et sur une revue approfondie de la littérature, cette thèse vise à dresser un profil d'interaction de la clindamycine. L'objectif est d'évaluer l'impact potentiel des modulateurs du CYP3A4 sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de cet antibiotique, afin de mieux caractériser ces interactions et d'optimiser son usage.

PARTIE 1 : LA CLINDAMYCINE : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES ET APPLICATIONS

A- Pharmacologie

La clindamycine fait partie de la famille des lincosamides comprenant la lincomycine et la clindamycine. (1)

Par leur mécanisme d'action, les lincosamides sont assimilés aux macrolides et rentre donc dans le groupe des « macrolides et apparentés » ou groupe **MLS** (macrolides-lincosamides-streptogramines)(2)

Les lincosamides possèdent une structure amide entre un acide carboxylique à cycle pyrrolidine et un aminosucre souffré. (3)

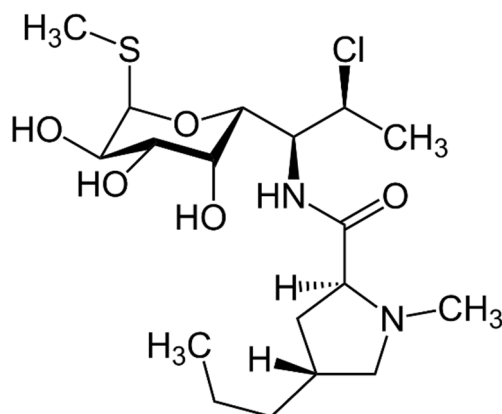


Figure 1 : structure moléculaire de la Clindamycine : 7-chloro-6,7,8-tridésoxy-6-[1-(méthyl-4-propyl-2-pyrrolidinyl)carbonyl]-amino]-1-thio-L-thréo-alfa-D-galacto-octopyranoside de (2S-trans)-méthylchlorhydrate (1)

La **lincomycine** a été isolée d'un actinomycète, le *Streptomyces lincolensis* dans les années 60. Par la suite de nombreux dérivés hémi-synthétiques ont été mis au point, dont la clindamycine. (2)

La clindamycine est obtenue par hémi-synthèse par substitution **du groupe hydroxyle C7 de la lincomycine par un Chlore** (4), ce qui lui confère une activité antibactérienne améliorée, ainsi qu'une meilleure biodisponibilité et tolérance. (2)

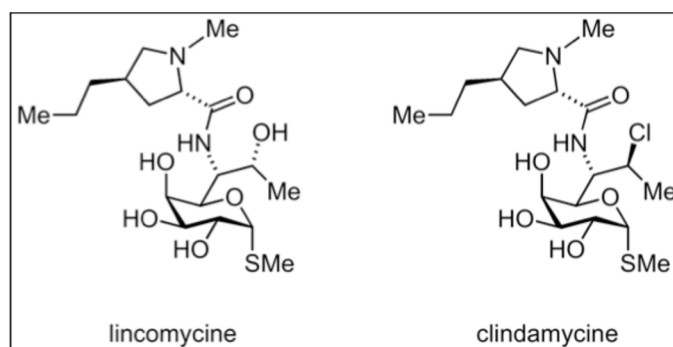


Figure 2 : structure chimique de la lincomycine et clindamycine(3)

B- Mécanisme d'action

Comme les macrolides et les streptogramines, les lincosamides inhibent la synthèse protéique bactérienne en se fixant à la **sous unité 50S du ribosome bactérien**.

1. Structure du ribosome bactérien

Le ribosome bactérien est constitué de deux sous unités composées de protéines ribosomiques et d'ARN ribosomique.

La petite sous unité (30S), comporte 21 protéines et l'ARNr 16S. Elle est principalement impliquée dans le décodage de l'information portée par la séquence d'ARNm.

La grande sous unité (50S), comporte 34 protéines ribosomiques, l'ARNr 5S et l'**ARNr 23S** qui est la cible des antibiotiques du groupes MLS. Cette sous unité est impliqué dans la synthèse protéique en catalysant les liaisons entre acides aminés. (5–7)

2. La synthèse protéique

La synthèse des protéines comprend trois étapes principales : **l'initiation, l'élongation et la terminaison**.

2.1. L'initiation

La synthèse protéique débute par la fixation de la petite sous unité sur l'ARNm après reconnaissance de la séquence Shine-Delgarno en amont du codon de démarrage. Cette séquence permet un alignement précis du ribosome sur l'ARNm. Des facteurs d'initiation et l'ARNt initiateur correspondant au codon de démarrage se fixent, permettant le recrutement de la grande sous unité, formant ainsi un ribosome complet prêt pour l'élongation. (5)

La petite sous unité ribosomique reconnaît le codon de démarrage, conduisant au recrutement de la grande sous unité pour former le ribosome complet. (5)

2.2. L'élongation

Le centre de la **peptidyl transférase** situé dans l'ARN 23S de la grande sous unité ribosomique catalyse la formation des liaisons peptidiques.

Ce centre comporte trois sites de liaison des ARNt :

- **Site A (aminoacyl)** : Ce site accueille le nouvel ARNt, portant un acide aminé après reconnaissance du codon.
- **Site P (peptidyl)** : Porte l'ARNt portant la chaîne d'acides aminés en cours de formation.
- **Site E (exit)** : Une fois l'ARNt déacylé, il se déplace vers le site E avant d'être éjecté du ribosome. (6)

Les codons sont décodés au niveau du site A du centre peptidyl-transférase. L'ARNt portant l'acide aminé correspondant au codon se lie sur le site A. La chaîne peptidique portée par l'ARNt situé sur le site P, est transférée par liaison covalente vers l'ARNt-aminoacylé du site A, ajoutant ainsi cet acide aminé sur la chaîne. L'ARNt déacylé du site P est ensuite transféré vers le site E pour être expulsé du ribosome. L'ARNt porteur du peptide du site A transloque vers le site P. Le ribosome se déplace le long de l'ARNm ajoutant un par un les acides aminés à la chaîne peptidique. (5)

2.3. Terminaison

La synthèse protéique s'achève lorsque le ribosome rencontre un **codon STOP**. Aucun ARNt ne correspond à ce codon, ce qui entraîne la liaison de facteur de terminaison qui déclenchent la libération de la chaîne peptidique nouvellement synthétisée.

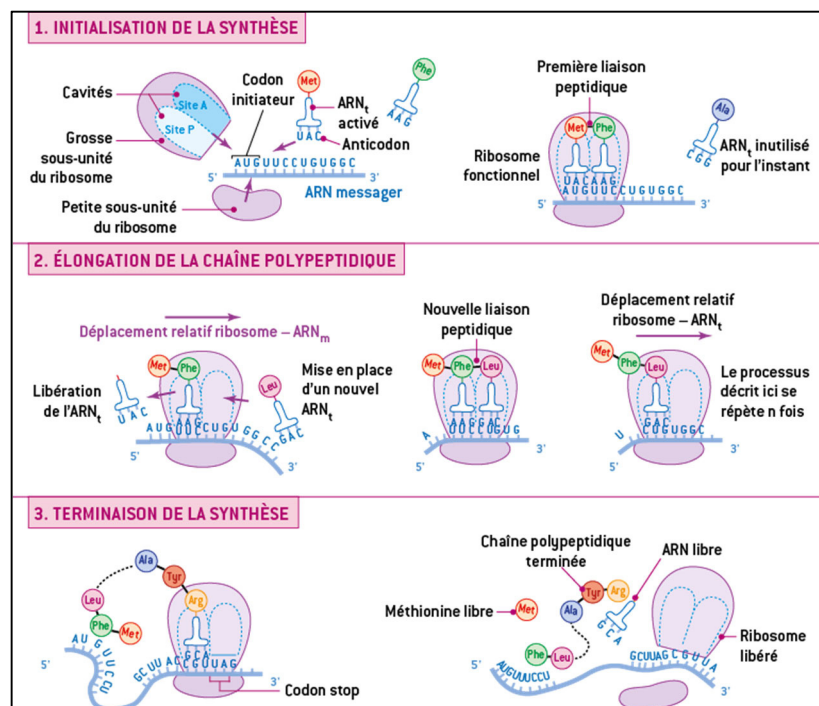


Figure 3 : schéma des 3 étapes de la synthèses protéiques par le ribosomes(8)

3. Mécanisme d'action de la clindamycine et interaction avec le ribosome bactérien

La clindamycine se fixe sur l'ARN 23S, aux sites A et P du centre de la peptidyltransférase, (9) grâce à son sucre mycarose et sa chaîne carbonyle (10). Les groupes hydroxyles de sa fraction sucre forment des liaisons hydrogène avec des nucléotides spécifiques(11), notamment l'adénine A2058 (avec les groupes 2OH et 3OH), l'adénine A2059 (avec les groupes 3OH et 4OH), ainsi que la guanine G2505 avec le 2OH de sa chaîne carbonyle. Dans une moindre mesure elle interagit également avec la cytosine C2611, la guanine G2057 et l'adénine A2503. Ce positionnement entrave le positionnement des ARNt nécessaire et inhibe la transpeptidation. (12,13) D'autres études montrent que cette liaison au site A et P pourrait également entraver l'initiation et de la synthèse protéique et l'assemblage de la sous unité 50S. (13–15)

La clindamycine agit également comme **analogue structurel** d'un intermédiaire de la phase de pré-translocation, et empêche ainsi la progression de la synthèse peptidique. Sa structure est similaire à celle de la L-Pro-Met et au cycle D-ribosyl de l'adénosine, présents aux extrémités 3' de l'ARNt L-Pro-Met et de l'ARNt désacylé après la formation d'une liaison peptidique. (13) Cette analogie conduit à la dissociation prématurée du peptidyl-ARNt du ribosome, bloquant ainsi la production des protéines bactériennes.

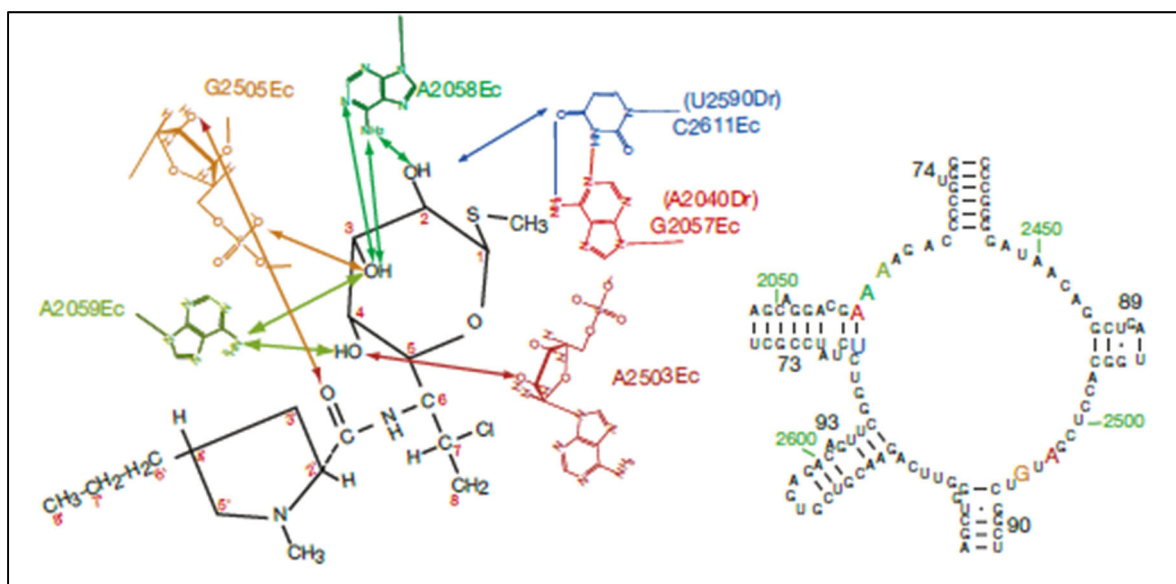


Figure 4 : Interaction de la clindamycine avec la cavité peptidyltransférase de l'ARNr23 S de la sous unité 50S du ribosome bactérien(12)

Les antibiotiques MLS affectent tous la synthèse protéique bactérienne en liant la sous-unité 50S. Cependant du fait de leur structure ils agissent différemment au niveau moléculaire. Les macrolides bloquent le tunnel de sortie du ribosome des peptides en cours d'élongation tandis que les lincosamides agissent comme inhibiteurs directs de la peptidyltransférase. (13)

Des études ont par ailleurs montré que les antibiotiques MLS induisent la dissociation des peptides ARNt avec des **longueurs de chaînes différentes**. Par exemple la clindamycine provoque la dissociation des chaînes avec 2,3 ou 4 acides aminés alors que l'érythromycine la provoquera après 6 à 8 acides aminés. La différence structurale entre les différents antibiotiques n'affecte pas l'efficacité globale mais peut influencer sur leur spectre d'activité(10,13)

L'Adénine A2058 est le nucléotide pivot de la liaison de la clindamycine au ribosome bactérien et est impliqué dans des mécanismes de résistances notamment par méthylation de son groupe amino-exocyclique N6. La clindamycine partage un site de liaison chevauchant avec les autres antibiotiques de la famille MLS, impliquant notamment l'adénine A2058, expliquant la **résistance croisée** entre les différents membres de la famille MLS. (12,13).

4. Mécanismes d'action complémentaires

La clindamycine agit aussi en **inhibant la production de toxines bactériennes**(16). Elle bloque notamment la synthèse de la protéine M (*Streptococcus pyogenes*), de la protéine A (*Staphylococcus aureus*), de l' α -toxine (*Clostridioides perfringens*) et des toxines streptococciques (SGA), impliquées dans des infections graves comme la **fasciite nécrosante et les chocs toxiques** (13,17). Elle réduit également l'**adhésion bactérienne** aux muqueuses et aux tissus en freinant la formation de **biofilms** par *Staphylococcus aureus* .(17,18)

De plus, comme de nombreux antibiotique la clindamycine possède **des propriétés immunomodulatrices** : elle favorise le chimiotactisme, l'opsonisation, ainsi que l'activité des polynucléaires et des leucocytes.(14,17)

La clindamycine possède un effet **contre certains protozoaires**. Si le mécanisme reste encore incertain, il semblerait que la clindamycine cible la synthèse des protéines dans l'**apicoplaste**, organelle impliqué dans la survie de l'organisme.

Chez *Plasmodium Falciparum*, la clindamycine provoque un effet de mort retardée en agissant lors du second cycle de division et de réinvasion d'un nouvel hôte par les mérozoïtes filles. Ces cellules présentent des anomalies d'organites nécessaires à leur survie tels que l'apicoplaste et

les mitochondries et une incapacité à achever la cytokinèse altérant ainsi la capacité du parasite à infecter de nouvelles cellules. (14,17)

C- Pharmacocinétique

1. Absorption

La clindamycine est disponible sous **trois formes différentes** : chlorhydrate de clindamycine (comprimés), palmitate de clindamycine (solution buvable) et phosphate de clindamycine (administration parentérale). Pour être absorbés, le palmitate et le phosphate sont rapidement hydrolysés respectivement dans le tractus digestif (intestin grêle) et le plasma. (19)

Dans sa formulation en **gel cutané**, la clindamycine est sous forme de phosphate de clindamycine. Elle est ensuite métabolisée en clindamycine (forme active) au niveau de la peau. Elle est très faiblement absorbée de façon systémique (moins de 5% de la dose appliquée) et reste majoritairement dans les couches superficielles de la peau. (20)

Par voie orale, la clindamycine est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle(21), atteignant sa concentration thérapeutique en **45 minutes** et sa concentration maximale (**C_{max}**) en **une heure**. Sa biodisponibilité est excellente, **dépassant 90%**, et n'est pas affectée par la prise de nourriture.(22)

Par voie intramusculaire, la C_{max} est atteinte en **trois heures** chez l'adulte et en **une heure** chez l'enfant. En administration intraveineuse (IV), les concentrations sériques maximales sont obtenues immédiatement à la fin d'une perfusion de courte durée (10-45 minutes). (23,24)

2. Distribution

Grâce à ses **propriétés lipophiles**, la clindamycine a un volume de distribution élevé, environ **0,79 L/kg**. (25) Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques (**plus de 90%**), principalement à l'**alpha-1-glycoprotéine acide**. (26)

La clindamycine possède une **excellente diffusion tissulaire** dans la plupart des tissus et liquides corporels, notamment les os, les articulations, les tissus mous et les abcès.(27) Certaines études montrent qu'elle peut s'accumuler dans ces derniers, ce qui en fait un traitement de choix dans certaines infections. (28) Toutefois sa distribution dans le **liquide céphalo-rachidien** est insuffisante pour une obtenir des concentrations thérapeutiques, même en cas de méningite. (2,19)

Les concentrations de clindamycine dans divers compartiments corporels rapportées au compartiment sanguin sont les suivantes : **50-75%** dans le tissu osseux, **50-85%** dans le liquide synovial, **50 %** dans le liquide péritonéal, **50-90%** dans le liquide pleural, et **30-75%** dans les expectorations. Chez les patients obèses, le volume de distribution et la clairance restent inchangés. (27,29)

La clindamycine traverse également la barrière fœtoplacentaire, atteignant jusqu'à **50%** de la concentration maternelle.

3. Métabolisme

La clindamycine est principalement métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (**CYP3A4**), avec une contribution moindre du CYP3A5. Les principaux métabolites formés après oxydation hépatique sont le **sulfoxyde de clindamycine**, qui représente 90% des métabolites (30), et la **N-desméthylclindamycine**, qui est minoritaire. (15,23)

La clindamycine pourrait également **induire faiblement l'activité** du CYP 3A4.(30,31)

4. Elimination

Environ **10%** de la dose est excrétée **sous forme active** et de métabolites dans les urines, et **3,6%** dans les fèces, le reste étant éliminé sous forme de **métabolites inactifs** dans la bile. La **demi-vie** de la clindamycine est en moyenne de **2,5 heures**, mais elle peut être prolongée chez les patients souffrant de déficience hépatique ou rénale modérée à sévère. (15,29)

D- Spectre et indications

1. Spectre antimicrobien

A des doses habituelles, la clindamycine exerce une **activité bactériostatique**, mais à des doses plus élevées elle peut également avoir une **action bactéricide**. (14)

Son spectre d'action est large, couvrant principalement contre des bactéries aérobies GRAM +, de nombreux anaérobies mais également quelques protozoaires. (14,27)

La clindamycine est très efficace sur la plupart **des aérobies GRAM +** notamment *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la méticilline), les streptocoques du groupe A et B, les pneumocoques. (2,29)

Bien qu'ils soient aérobies-anaérobies GRAM +, **les entérocoques sont naturellement résistants** à la clindamycine excepté *Enterococcus faecium*. (2,14,29)

La clindamycine est **généralement inactive sur les aérobies GRAM -**, à l'exception de quelques souches telles que *Campylobacter spp.* et *Helicobacter pylori*. (2)

Elle possède un large spectre d'action contre les **anaérobies** (plus importante que la majorité des céphalosporines) incluant *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, ainsi que les clostridies cliniquement importantes comme *Clostridioides perfringens* et *Clostridioides tetani*. Cependant, elle est inefficace contre ***Clostridioides difficile***, pouvant être responsable de **colite membraneuse** après un traitement par clindamycine. (23,27)

En outre, la clindamycine est active sur *Chlamydia trachomatis*, les leptospires, *Mycoplasma hominis*.(2)

Elle a aussi une activité sur **certains protozoaires** : *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Babesia spp.* et *Plasmodium falciparum*.

La clindamycine est efficace sur les souches sensibles et résistantes à la chloroquine. Elle est utile pour traiter les sujets semi-immuns et améliore l'activité de la chloroquine. Une infection causée par une forme résistante à la chloroquine peut être traitée avec succès en combinant la clindamycine avec un antipaludéen classique. (14)

	SENSIBLES	RESISTANTES
GRAM +	<i>Bacilleus cereus</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia spp</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>meti-S</i> et <i>meti-R</i> <i>Streptococcus epidermis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus spp</i> dont <i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococci viridans</i>	Entérocoques <i>sauf Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus durans</i> , <i>Enterococcus hirae</i> <i>Listeria spp</i>
GRAM -	<i>Campylobacter spp</i> <i>Helicobacter pylori</i>	Bacilles GRAM – non fermentaires : <i>pseudomonas</i> , <i>acinetobacter</i> Enterobacteries <i>Haemophilus spp</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella spp</i> <i>Neisseria spp</i>
Anaerobies	<i>Actinomyces</i> <i>Bifidobacterium spp</i> <i>Bacteroides spp</i> <i>Clostridioides</i> autres que <i>C.difficile</i> <i>Eubabacterium spp</i> <i>Fusobacterium spp</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mobiluncus spp</i> <i>Peptostreptococcus spp</i> <i>Porphyromonas spp</i> <i>Prevotella spp</i> <i>Propionbacterium acnes</i> (utilisé sous forme de gel local) <i>Veillonella spp</i>	<i>Clostridioides difficiles</i>
Autre	<i>Chlamydia Trachomatis</i> Leptopires <i>Mycoplasma hominis</i> (<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>)	<i>Treponema pallidum</i> Mycobacteries
Protozoaire	<i>Babesia spp</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Toxoplasma gondii</i>	
Champignons	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	

Tableau 1 : Spectre antimicrobien de la clindamycine(2,14,17,23,27,32)

2. Indications principales

La clindamycine est principalement utilisée pour les **infections sévères** bactériennes à streptocoques, staphylocoques et anaérobies.(1)

Parmi ses indications principales, on trouve les infections de **la peau et des tissus mous** du fait de son activité contre la plupart des souches responsables, notamment en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). (2,17,22)

Sous **forme de gel**, elle est également utilisée pour traiter l'acné, et des formes légères de l'hidradénite suppurée. (1,33,34)

Pour les **infections cutanées graves**, la clindamycine est utilisée comme traitement alternatif, notamment dans l'impétigo bulleux, les abcès cutanés et les ulcères compliqués. Elle constitue le traitement de référence pour les infections sévères du pied du diabétique et pour les stades modérés à sévères de l'hidradénite suppurée. (27,34)

En **stomatologie**, elle constitue une **alternative** pour les patients allergiques aux bêtalactamines. (32)

Grâce à sa bonne diffusion dans les os et les articulations, la clindamycine est indiquée dans le traitement des **infections osseuses** (notamment à SARM) et articulaires telles que l'ostéomyélite, l'arthrite septique et les infections sur prothèse. (2,17,27)

Elle joue également un rôle crucial dans le traitement des **infections sévères à toxines** streptococciques, à *Staphylococcus aureus* producteurs de toxines, en association avec les pénicillines, dans le cadre par exemple de fasciite nécrosante ou chocs toxiques. (14)

Bien que moins utilisée en première intention pour les infections de **la sphère ORL**, elle constitue néanmoins un traitement privilégié pour le traitement des pharyngites et amygdalites streptococciques récurrentes, les pneumonies d'aspiration, les abcès pulmonaires et les pneumonies nécrosantes. (27)

Chez les patients atteints du VIH, la clindamycine est employée en deuxième intention pour le traitement de la **toxoplasmose avec atteintes oculaires et cérébrales** (en association avec la pyriméthamine) et de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*. (32) De plus la clindamycine représente un intérêt dans le traitement du paludisme causées par des souches de plasmodium falciparum résistantes à la chloroquine. (14,17,27)

En prophylaxie, la clindamycine est une **alternative aux bêtalactamines** chez le patient allergique, notamment en post-opératoire, lors de chirurgies intra-abdominales et en prévention de l'endocardite. (29)

Bien qu'elle ne soit pas couramment utilisée en première intention, elle peut également être employée en **prophylaxie et en traitement des infections durant la grossesse**, ainsi en curatif pour les infections intra-abdominales en association avec d'autres antibiotiques. (27)

E- Posologies usuelles et formes disponibles

1. Posologies usuelles

INFECTIONS	POSOLOGIE ENFANT 6-15 ANS	POSOLOGIE ADULTE
POSOLOGIE USUELLE		
Infections sévères - Infections ORL - Infections bronchopulmonaires 10-14 jours - Infections cutanées - Infections digestives post-opératoires - Infections stomatologiques - Infections ostéo-articulaires - Infections urogénitales Septicémie	8-25 mg/kg/ jours en 3-4 prises	1800-2400 mg/jour en 2-4 prises
Amygdalite sévère Infections intra-abdominale sévère Infections sévères des tissus mous	3-6 mg/kg/6h	150-450 mg/6h
	Au moins 10 jours si infection par streptocoque bêta-hémolytique	
Pneumonie		1800-2400 mg/ jour en 3-4 prises 10-14 jours
Traitement préventif de l'endocardite en alternative aux bêtalactamines	15 mg/kg en une prise 1 heure avant l'intervention	600 mg en une prise 1 heure avant l'intervention
STOMATOLOGIE		
Prophylaxie soins dentaires Si intolérance aux bêtalactamines	20 mg/kg en une prise 1h avant l'intervention	600 mg en une prise 1 heure avant l'intervention
Infections dentaires	25 mg/kg/jour en 3-4 prises 7 jours	600 mg 2x/jours 7 jours

INFECTIONS PARASITAIRES		
Toxoplasmose cérébrale chez le patient atteint du VIH en 2 ^{ème} intention associée à la pyriméthamine	/	Dose de charge : 600-1200 mg/6h 14 jours
Pneumocystose en association avec la primaquine		Dose entretien : 300-600 mg/6h 6-8 semaines
Paludisme chez la femme enceinte		300-450 mg/6h 21 jours
		10 mg/kg 2x/ jour
INFECTIONS CUTANÉES		
Erysipèle Si allergie à la pénicilline	40mg/kg/jour en 3 prises 7 jours	600 mg 3x/jour 800 mg 3x/ jour si patient >100 kg 7-10 jours
Charbon cutané		600 mg 3x/jour 800 mg 3x/ jour si patient >100 kg 7-14 jours
Impetigo En 2 ^{ème} intention	20 mg/kg/jour en 3-4 jours 7 jours	600 mg 3x/jour 7 jours
Furoncle et anthrax		600 mg 3x/jour 800 mg 3x/ jour si patient >100 kg 5 jours
Furonculose		600 mg 3x/jour 800 mg 3x/ jour si patient >100 kg 7 jours
Abscess cutané	20 mg/kg/jour en 3-4 jours 7 jours	PO/ IV 600 mg 3x/jour 800 mg 3x/ jour si patient >100 kg 5 jours
Hidradénite suppurée, forme modérée à sévère (en association avec la rifampicine 600 mg/jour)		300 mg 2x/jour Pendant 12 semaines
Acné vulgaire Hidradénite suppurée forme légère à modérée <i>Sous forme de gel</i>	A partir de 12 ans : 1 application/jour de préférence le soir 12 semaines	

INFECTION OSTEOARTICULAIRE Durée de traitement selon avis d'expert et infectiologie.		
Arthrite aiguë	Si patient < 70 kg : 600/6h-8h Si patient > 70 kg : 900 mg/ 6h-8h IV ou PO	
• SASM / streptocoques à coagulase négative	En relais per os en monothérapie ou associée à la céfalexine ou en à la lévofloxacine	
• SARM	En relais PO associée à la lévofloxacine	
• <i>Streptococcus spp</i>	Si CI amoxicilline	
• Anaérobies GRAM -	En IV en alternative au métronidazole ou en relais PO en 2 ^{ème} intention ou alternative au métronidazole	
Arthrite septique	Si patient < 70 kg : 600/6h-8h Si patient > 70 kg : 900 mg/ 6h-8h IV ou PO	
• <i>Staphylococcus aureus</i>	En relais PO 6 semaines	
• <i>Streptococcus spp</i>	En relais PO si allergie aux bêtalactamines 4 semaines	
• <i>Cutibacterium spp</i>	Si allergie à l'amoxicilline En traitement initial IV + Relais PO 4 semaines	
• Erysipelothrix	Si allergie à l'amoxicilline En traitement initial IV + Relais PO 4 semaines	
• Anaérobies GRAM -	En IV en alternative au métronidazole ou en relais PO en 2 ^{ème} intention ou alternative au métronidazole	
Arthrite pelvienne	Si patient < 70 kg : 600/6h-8h Si patient > 70 kg : 900 mg/ 6h-8h IV ou PO En association ceftriaxone ou céfotaxime	
Arthrite pelvienne secondaire à une pathologie locale (escarre, chirurgie), ou survenant après radiothérapie	En association avec apipéracilline ou tazobactam	
Athrite septique de l'enfant à :	40 mg/kg/j en 3 prises En association avec Céfazoline +/- Vancomycine Puis en alternative aux	
• <i>S.aureus PVL</i> • Streptocoques du groupe A Traitement probabiliste		
Arthrite septique de l'enfant	40 mg/kg/j en 3 prises En alternative aux bêtalactamines en traitement initial IV ou relais PO	
• SASM /SARM		
• Streptocoques du groupe A		
Ostéomyélite aiguë		600-900 mg/ 6-8h

Tableau 2 : Posologie de la clindamycine dans ces indications principales(32,35-40)

2. Formes disponibles

En France, la clindamycine est disponible sous plusieurs formes.

- **Forme orale** : La clindamycine en gélule sous forme de chlorhydrate est disponible en trois dosages disponibles : 75 mg, 150 mg, et 300 mg. (41)
- **Forme injectable** : Le phosphate de clindamycine est accessible sous forme d'ampoules injectables et se décline en trois dosages : 300 mg/2 ml, 600 mg/4 ml, et 900 mg/6 ml. Cette forme est souvent réservée aux infections graves nécessitant une prise en charge hospitalière.(41)
- **Formes topiques** : Pour le traitement de l'acné, trois gels cutanés sont commercialisés
 - **ZINDACLIN®** clindamycine 1%(33)
 - **ZANEA®** clindamycine phosphate 10mg/g + trétinoïne 0,25 mg/g (42)
 - clindamycine phosphate 10 mg/g + peroxyde de benzoyle 50 mg/g (43)

Il existait auparavant une lotion cutanée, **DALACIN TOPIC®**, mais qui a été retirée du marché en octobre 2020. (44)

- **Forme buvable** : La suspension buvable **DALACIN C®** (clindamycine palmitate) n'est actuellement pas commercialisée en France. Elle peut néanmoins être disponible dans un cadre compassionnel pour certains patients.(45)
- **Formes vaginales** : Bien que des gels et ovules vaginaux à base de clindamycine soient disponibles dans d'autres pays pour traiter des infections gynécologiques, ils ne sont pas commercialisés en France.(46)

F- Résistances

Certaines bactéries comme les **entérocoques** sont **naturellement résistantes** à la clindamycine. En plus des résistances intrinsèques, des résistances acquises peuvent apparaître par divers processus. Plusieurs mécanismes de résistance ont été identifiés pour le groupe MLS. Les principaux mécanismes de résistance sont la **modification de la cible**, **l'efflux actif d'antibiotiques** et **l'inactivation des antibiotiques**. Bien que ces mécanismes soient souvent regroupés sous le terme générique de résistances **MLS_B**, certains ciblent des molécules spécifiques.(47,48)

1. Modification de la cible

Le principal type de résistance à la clindamycine est **la modification de sa cible**, également appelée résistance **MLS_B**. Cette résistance confère une résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramines B et constituent le phénotype **MLS_B**. (13,48)

Elle consiste à la **mono ou diméthylation du groupe amino exocyclique de l'adénine A2058** de l'ARN 23S du ribosome, nucléotide clé de la liaison des antibiotiques MLS expliquant cette résistance croisée (13)

Cette modification est associée **aux gènes *erm*** (erythromycin ribosome méthylase) présents chez de nombreux organismes. (48)

A ce jour, **42 gènes *erm*** ont été identifiés, principalement portés par des plasmides et transposons. Il existe 4 classes de gènes *erm* retrouvés selon les différents micro-organismes : *ermA* et *ermC*, courants chez les staphylocoques, notamment les SARM ; *ermB*, principalement chez les streptocoques et les entérocoques ; et *ermF*, chez *Bacteroides spp* et les anaérobies. Cette résistance peut être constitutive ou inductible. La résistance constitutive donne lieu à une résistance croisée de haut niveau. (47–49)

L'induction de cette résistance varie selon les espèces. L'ARNm codant pour la méthylase est inactif. Les macrolides et notamment l'érythromycine agissent comme inducteur ce qui conduit à un réarrangement de l'ADN rendant l'ARNm actif. La clindamycine n'induit pas cette résistance, et in vitro, les souches avec cette résistance induite par les macrolides semblent sensibles aux lincosamides mais sont résistantes in vivo. (47)

2. Efflux actif

Ce mécanisme est très présent intrinsèquement chez les bactéries GRAM -. Principalement codées par le **gène *msrA***, les protéines ABC (*ATP-Binding Cassette*) de la **sous famille ARE** (*Antibiotics resistance*) sont des protéines d'efflux retrouvées chez les staphylocoques à coagulase négative et les SASM.

Cette résistance affecte les macrolides à 14 et 15 atomes et les Streptogramines B et constituent le phénotype **MS_B**. (48)

Dans une moindre mesure on retrouve, une autre protéine d'efflux, codée par le gène ***vgaLC***, une variante d'un gène de résistance aux streptogramines, confère aux streptocoques une résistance de bas niveau aux lincosamides, mais de haut niveau aux streptogramines A et pleuromutilines et correspond au phénotype **LS_AP**(47,48)

La résistance intrinsèque des entérocoques repose sur la présence du gène *lsa*, codant pour une protéine d'efflux de la famille ABC et lui conférant le phénotype **LS_A**. (50,51)

3. Inactivation enzymatique

L'inactivation enzymatique est spécifique des molécules structurellement apparentées uniquement. Ainsi, on retrouve chez les Staphylocoques, les gènes *lnuA* et *lnuB* (anciennement *linA* et *linB*) codant pour des lincosamide-nucléotidyl-transférases inhibant spécifiquement les lincosamides. Ce mécanisme reste cependant très rare. (13,48)

G- Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont **d'ordre gastro-intestinal**, tels des nausées, des vomissements et des diarrhées.(17)

La clindamycine est particulièrement associée à un risque accru d'infection à *Clostridioides difficile* (*C. difficile*). Comme beaucoup d'antibiotiques, la clindamycine perturbe la flore intestinale, favorisant la prolifération de *C. difficile*, résistant à cet antibiotique. La bactérie peut alors se multiplier et produire des toxines responsables de diarrhées sévères et de colites. Certaines études ont d'ailleurs montré que la clindamycine favorisait la production de ces entérotoxines.(52) En raison de la persistance d'activité de la clindamycine dans le tube digestif, l'infection à *C. difficile* peut survenir 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement. La clindamycine prolonge la susceptibilité et la fenêtre de risque d'infection à *Clostridioides difficile*.(27,52) Les manifestations de cette infection varient d'une diarrhée aqueuse légère à une diarrhée sanglante, et peuvent évoluer en **colite pseudomembraneuse** ou en mégacôlon toxique, des complications graves et potentiellement mortelles. Une infection à *C. difficile* est 20 fois plus probable après un traitement par clindamycine qu'avec d'autres antibiotiques, et ce risque est particulièrement élevé en milieu hospitalier et chez les personnes âgées.(53)

En plus des troubles gastro-intestinaux, la clindamycine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité. Cela peut se manifester par des réactions cutanées telles qu'une **éruption maculopapulaire** ou des éruptions plus graves comme la nécrolyse épidermique toxique. D'autres réactions d'hypersensibilité systémiques, telles que l'éosinophilie ou le syndrome de Stevens-Johnson, peuvent également survenir, nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

Parmi les autres effets indésirables potentiels, on note une élévation des **enzymes hépatiques**, un goût métallique, un effet antabuse, une neuropathie périphérique, ainsi qu'une coloration inhabituelle des urines. (27,54,55)

Par voie orale, la clindamycine peut être responsable **d'ulcérations de l'œsophage**. Il est donc recommandé de la prendre avec de l'eau et de ne pas s'allonger dans l'heure suivant la prise.(56)

Sous **forme gel**, la clindamycine peut être à l'origine de **réactions cutanées localisées** telles qu'une sécheresse cutanée, des rougeurs, des démangeaisons, sensations de brûlures et une aggravation transitoire de l'acné. Plus rarement elle peut causer un érythème squameux. (20,33)

La clindamycine induit un **blocage des récepteurs à l'acétylcholine** sur la plaque terminale et une diminution de la libération d'acétylcholine au niveau de la terminaison nerveuse motrice. Cela induit un **blocage de la conduction neuromusculaire**. Bien que le développement de bloc neuromusculaire symptomatique reste anecdotique et se développe dans des conditions de doses très élevées, cet effet est à prendre en compte car il renforce les effets des agents neuromusculaires non-dépolarisants. (57,58)

H- Contre-indications, précautions d'emploi et surveillance

1. Contre-indications

La clindamycine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux lincosamides.(56)

2. Précautions d'emploi/ mise en garde

L'utilisation de la clindamycine n'est pas recommandée en cas d'antécédent de **colites à C.difficile** et doit être envisagée avec précaution chez les patients souffrant de **maladies coliques** (59)

Certaines situations physiologiques et pathologiques nécessitent la prise de précaution quant à l'utilisation de la clindamycine.

2.1. Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, une augmentation de la concentration sérique de clindamycine ainsi qu'une augmentation de la demi-vie pourront être observer. Une diminution de la posologie n'est généralement pas nécessaire en cas d'administration toutes les 8h. Cependant une surveillance des concentrations plasmatique et un ajustement de la posologie (diminution de la dose ou augmentation de l'intervalle entre deux prises) en cas d'insuffisance hépatique sévère. (29,56)

2.2. Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Une surveillance de la concentration sérique sera mise en place chez le patient

insuffisant rénal sévère pouvant conduire à une diminution de la dose ou une augmentation de l'intervalle de prise. (20)

2.3. Grossesse

Les données sont rassurantes concernant l'utilisation de la clindamycine durant la grossesse. Aucune augmentation de la fréquence de survenue des anomalies n'a été observé lors d'administration de la clindamycine lors du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Lors du premier trimestre, l'utilisation de la clindamycine est cependant à éviter par manque de données bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé chez l'animal.

Comme le risque ne peut être exclu, la clindamycine ne sera cependant utilisée pendant la grossesse qu'en cas de « nécessité absolue ». On lui préfère d'autre antibiotique dont la sécurité est plus clairement établie. (29,56)

2.4. Allaitement

L'utilisation de la clindamycine est déconseillée chez la femme allaitante en raison d'un passage dans le lait maternel et d'une possible perturbation du microbiote du nourrisson. (29,56)

2.5. Personnes âgées

Une adaptation de la dose peut être envisagée chez la personne âgée en raison d'une possible insuffisance hépatique/rénale. De plus une surveillance des troubles digestifs et de la fréquence des selles est nécessaire en raison de la probabilité plus importante de développer une infection à *Clostridioides difficile* chez ces patients.

3. Surveillance

Sur le plan clinique, il est important de surveiller les signes de colite pseudomembraneuse à *Clostridioides difficile*, notamment l'apparition de diarrhées persistantes ou sévères, en surveillant la fréquence des selles. En cas de diarrhées une recherche de toxines A et B produites par *Clostridioides difficile* pourra être recherché pour objectiver la présence du pathogène. Les réactions d'hypersensibilité doivent également être surveillées, incluant les éruptions cutanées, l'urticaire ou un œdème de Quincke.

Sur le plan biologique, la fonction hépatique doit être régulièrement évaluée, en particulier en cas de traitement prolongé, en surveillant les transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) pour détecter une éventuelle hépatite médicamenteuse. La fonction rénale doit également être contrôlée, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, afin d'ajuster la posologie si

nécessaire. Enfin, la numération formule sanguine (NFS) est à surveiller pour détecter une éventuelle leucopénie ou neutropénie qui pourrait survenir pendant le traitement(32,37)

I- Interaction selon les sources officielles : thésaurus des interaction, base de données publiques des médicaments

La clindamycine possède des effets bloquants neuromusculaires et peut ainsi renforcer l'action d'autres médicaments ayant des propriétés similaires, comme les **curarisants**. (57)

Une interaction pharmacodynamique compétitive a été observé in vitro entre la clindamycine et **l'érythromycine**, ainsi que d'autres macrolides et streptogramines, en raison de leur site de liaison commun sur la sous-unité 50S du ribosome.

La clindamycine peut augmenter l'effet **anticoagulant des AVK** (antivitamines K), ce qui accroît le risque de saignement. Une surveillance de l'INR est donc nécessaire durant le traitement. (37,60)

Il faut également prendre des précautions d'emploi avec la **ciclosporine et le tacrolimus**, car la clindamycine peut diminuer leur activité immunosuppressive.(32,60)

La clindamycine est métabolisée à **99 % par le cytochrome P450 3A4**. Ainsi, les inducteurs et inhibiteurs de cette enzyme peuvent influencer sa clairance. En présence d'un puissant inducteur, il est important de surveiller l'efficacité du traitement. À l'inverse, l'administration conjointe avec un inhibiteur puissant peut augmenter la toxicité de la clindamycine. (37) Ce type d'interaction a récemment été ajouté à la base de données publique des médicaments (2023), mais ne figure pas dans le thésaurus des interactions de l'ANSM ou encore le Vidal et reste encore peu répertoriée.

J- Conclusion

La clindamycine est l'un des 20 antibiotiques majeurs. (14) Bien qu'elle soit rarement utilisée en première intention, elle représente un traitement de choix pour les infections ostéo-articulaires et cutanées, ainsi qu'une alternative aux bêtalactamines. Toutefois, en raison de l'émergence de résistances et du risque accru de colites à *Clostridioides difficile*, notamment en milieu hospitalier, son usage doit rester prudent et encadré. Pour les infections graves, la posologie doit être définie en concertation avec un expert en infectiologie. En médecine de ville, l'utilisation de la clindamycine est recommandée principalement pour les infections cutanées et dentaires. (17,36,53)

A l'officine, on conseillera au patient la prise avec un grand verre d'eau et d'éviter de s'allonger dans les trente minutes suivant la prise afin d'éviter les irritations œsophagiennes. La prise peut être indépendante des repas, cependant on pourra suggérer une prise au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive. La surveillance de l'apparition de diarrhées est impérative car peut évoquer une affection à *Clostridioides difficile*. (56)

PARTIE 2 : LE METABOLISME DES XENOBIOTIQUES ET LE CYP

A- Métabolisme des xénobiotiques

Notre organisme est en contact permanent avec divers composés potentiellement toxiques, appelés **xénobiotiques**.

Les xénobiotiques (du grec ancien xénos : étranger, bios en rapport avec la vie) sont des **molécules étrangères** à l'organisme pouvant interagir avec la cellule vivante. (61) Ces molécules, de faible poids moléculaire, regroupe entre autres les médicaments, les polluants et les contaminants alimentaires. (62)

Pour éliminer ces composés perçus comme toxiques, le corps utilise des mécanismes d'**excrétion**, de **biotransformation**, ou une combinaison des deux. (62–64) Les xénobiotiques hydrosolubles sont généralement plus faciles à éliminer via les liquides biologiques (urine, bile, salive) et sont donc considérés comme moins toxiques. (63)

En revanche, les **molécules lipophiles**, lors de leur absorption, peuvent traverser les membranes cellulaires et **s'accumuler dans les tissus**. Leur élimination sous forme inchangée par les reins est limitée en raison de leur liposolubilité.(63). Elles doivent donc soit être excrétées par la bile, soit subir une **biotransformation** pour devenir suffisamment hydrosolubles et être éliminées par les voies rénales ou biliaires. (65)

Les xénobiotiques majoritairement lipophiles peuvent pénétrer passivement dans les cellules ou grâce à des transporteurs. Leur accumulation intracellulaire peut provoquer des effets toxiques, rendant leur métabolisation essentielle pour l'élimination (62,64). Le but du métabolisme des xénobiotiques est **de transformer des composés hydrophobes en substances hydrosolubles**, facilement excrétées dans les liquides biologiques, tout en neutralisant leurs groupes réactifs. (62,65,66)

Cette biotransformation peut avoir lieu dans **divers tissus** en contact avec les xénobiotiques, tels que la peau, les poumons, les intestins, les reins et le foie, où la plupart des médicaments sont métabolisés. (66)

Si le métabolisme a pour objectif principal d'éliminer des composés potentiellement toxiques, pour les médicaments ce processus possède différentes issues. Les métabolites générés par les biotransformations peuvent être actifs d'un point de vue pharmacologique et prolonger l'effet thérapeutique ou au contraire être plus toxiques que la molécule parente. Pour les prodrogues, l'étape de métabolisation permet de rendre actif le médicament, comme c'est le cas pour le valganciclovir. (65)

Schématiquement, **le métabolisme des xénobiotiques est divisé en plusieurs étapes** : l'entrée des xénobiotiques dans la cellule correspond à la phase 0 ; la phase I, à la fonctionnalisation et la phase II correspondant la conjugaison. Une dernière étape peut être ajoutée et correspond au transport hors des cellules des métabolites par des transporteurs. (62,67)

1. Phase 0 : entrée dans la cellule

La **phase 0** du métabolisme, correspond à **l'entrée des xénobiotiques dans les cellules**. Au cours de cette phase, les molécules traversent la membrane cellulaire soit par diffusion passive, soit à l'aide de **transporteurs d'influx**, en particulier pour les molécules hydrophiles ou chargées. Ces transporteurs appartiennent principalement à la famille des ***Solute-linked Carriers* (SLC)**, qui regroupe des uniports, antiports et symports présents de manière ubiquitaire dans l'organisme.(62,68–70)

Les transporteurs SLC facilitent le passage de divers solutés, tels que des ions organiques et inorganiques, des acides aminés, des lipides, des neurotransmetteurs, et des médicaments. Cette famille comprend plus de **450 protéines**, réparties en 65 sous-familles, classées en fonction du type de soluté transporté. De plus, chaque organe exprime des sous-types spécifiques, permettant une régulation distincte de l'entrée dans les cellule selon les organes.(69,70)

Parmi les transporteurs SLC impliqués dans le transport des médicaments, la famille **SLC21/OATP** (*Organic Anion Transporting Polypeptide*) est responsable du transport des anions organiques de poids moléculaire élevé (> 300 g/mol), comme les statines. La famille **SLC22**, comprenant les transporteurs **OAT** (*Organic Anion Transporter*) et **OCT** (*Organic Cation Transporter*), gère quant à elle le transport des cations, anions et zwitterions, et assure par exemple le transport de la metformine au niveau du foie.(68)

2. Phase I : Fonctionnalisation.

La **phase I introduit des groupements polaires** (hydroxyle, amine, carboxyle ou encore époxy) sur les xénobiotiques pour les rendre plus hydrophiles et/ou les préparer à la phase de conjugaison. Les réactions principales de cette phase incluent **l'oxydation, la réduction**, et plus rarement **l'hydrolyse**, produisant le plus souvent des dérivés hydroxylés, et parfois des amines ou carboxyles. (66)

Dans la majorité des cas, les enzymes impliquées dans la phase I appartiennent à la famille des **monooxygénases à cytochromes P450**. Cette famille enzymatique est capable de métaboliser la biotransformation oxydative (oxydation et réduction) de la plupart des xénobiotiques

lipophiles et notamment des médicaments et présentent donc un réel intérêt en pharmacologie. (62,67,71)

Il existe cependant d'autres enzymes de phase I comme les monooxygénases à flavines, les estérases et les hydrolases.(62)

La réaction la plus courante est l'**oxydation**, catalysée dans les microsomes hépatiques par les **CYP450**, et consiste à la création d'une fonction hydroxyle en consommant un NADPH et un oxygène moléculaire. (66)

3. Phase II : conjugaison

Lors de la **phase II**, les métabolites de la phase I sont conjugués à des composés hydrophiles et polaires comme des **fractions sulfates, méthylées, acétylées, de l'acide glucuronique, ou du glutathion**. La conjugaison est faite par des **transférases** à large spectre sur des groupements carboxyle, hydroxyle, ou sulfhydrile ou amine. Cette étape permet d'obtenir des métabolites moins toxiques que les composés parents ou que les métabolites de phase I et plus hydrosolubles donc plus facilement éliminables. Cependant, dans certains cas, des groupes hydrophobes sont ajoutés pour neutraliser des groupements réactifs.(62,66,72)

Les **transférases** impliquées comprennent l' UDP-glucuronosyltransférases (UGT), les sulfotransférases (ST), les N-acétyltransférases et les glutathion *S*-transférases (GST) et diverses méthyltransférases.(72)

La **glucuronoconjugaison** est le mécanisme principal de cette étape et constitue en l'ajout d'un acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre et est catalysée par l'UDP-glucuronyl-transférase.(64,67)

Lorsqu'un médicament est métabolisé, il suit rarement une seule voie ; plusieurs voies métaboliques peuvent intervenir, conduisant ainsi à la formation de **divers métabolites**.(66)

4. Phase III : Transport hors de la cellule

Dans la majorité des cas, les métabolites hydrophiles issus de la phase de conjugaison sont ensuite expulsés hors de la cellule par de **transporteurs actifs** utilisant l'énergie de l'ATP (protéines d'efflux afin de rejoindre leurs sites d'excrétions et être éliminés dans la bile, les fèces et les urines. (62)

Les principaux transporteurs impliqués appartiennent à la famille des **ABC transporteurs (ATP binding cassette)**, responsables de l'efflux des cytotoxiques. Il s'agit de protéines

transmembranaires contenant une paire de domaines de liaison à l'ATP, appelés plis de liaison aux nucléotides ainsi que deux ensembles de domaines transmembranaires, contenant généralement six hélices α traversant la membrane. (73)

Il existe chez l'homme **48 gènes** codant pour des transporteurs ABC parmi lesquels se trouve le gène MDR1 codant pour **P-glycoprotéine (PgP)**, impliquées dans le transport de nombreux médicaments et cible de nombreuses interactions. Son induction et son inhibition sont souvent liées à celles de CYP3A4. (73)

Ces transporteurs jouent également un rôle dans la **limitation de l'entrée** et de la distribution des xénobiotiques dans les cellules. C'est notamment le cas de la **PgP**, impliquée dans la **résistance** des cellules cancéreuses aux produits de chimiothérapie (phénotype MDR). La **PgP** expulse directement le médicament hors de la cellule et empêche son accumulation dans les cellules cancéreuses. (62,73)

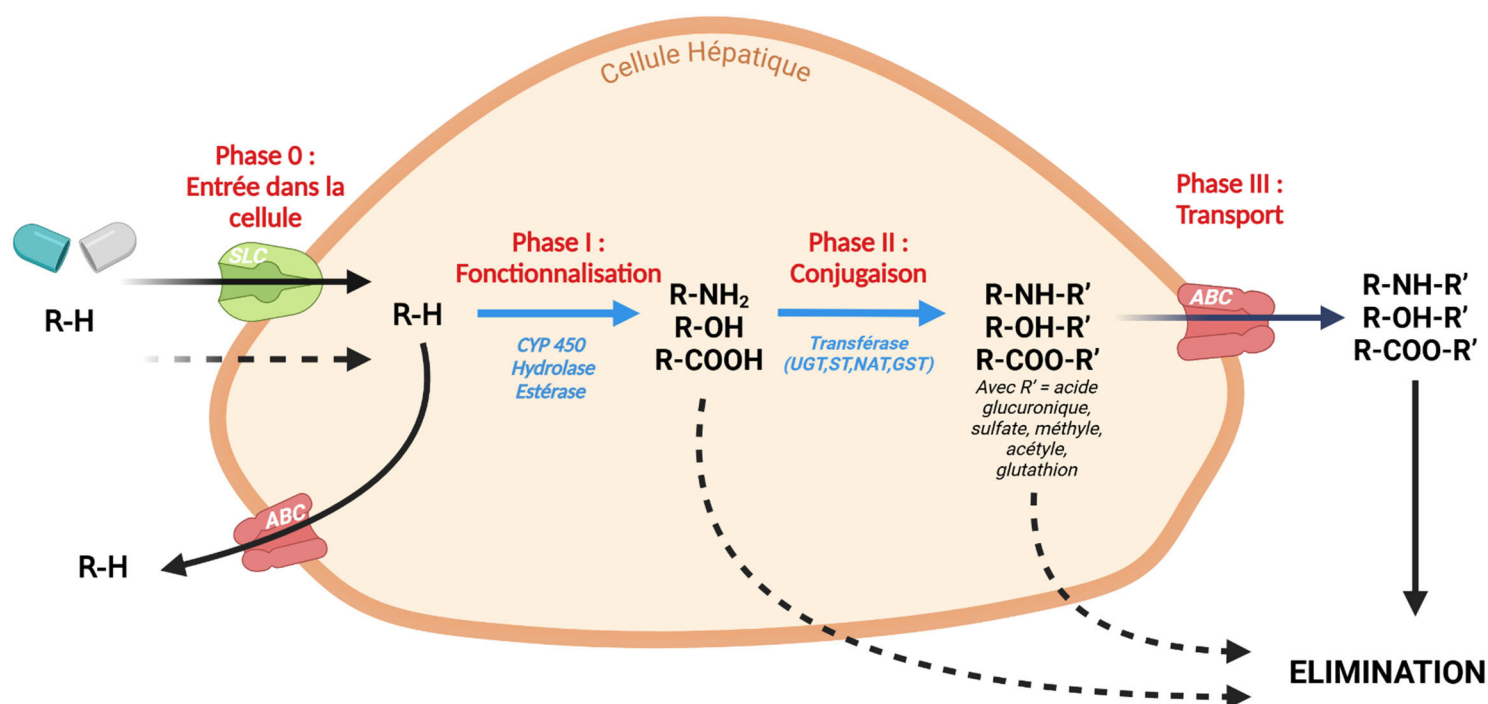


Figure 5 : Etapes du métabolisme des xénobiotiques (65,74,75)

B- Cytochrome P450 et CYP 3A4

1. Structure et fonction

Les cytochromes P450 sont une superfamille de monooxygénase impliquées dans le métabolisme de nombreuses **substances endogènes** (stéroïdes, œstrogènes, cholestérol ...) et **exogènes** (médicaments, polluants ...).(62,67) Ils jouent également un rôle dans les processus de carcinogénèse. (76)

Ces enzymes, localisées sur la membrane externe du réticulum endoplasmique ou dans la membrane interne des mitochondries, sont des **hémoprotéines** et se distinguent par leur **fraction apoprotéine** qui leur confèrent une **grande variété de propriétés catalytiques**. (67)

Les CYP 450 catalysent un grand nombre de réactions, notamment **d'oxygénation et de réduction** dont la réaction la plus importante est l'**hydroxylation**. (67) Les CYP contiennent 500 acides aminés environ. Une **cystéine** localisée près de la région carboxy-terminale permet la liaison thiol-ligand essentielle pour le fer hémique. La région N-terminale est quant à elle riche en acides aminés hydrophobes favorisant la fixation aux membranes. (67,77)

Ces enzymes sont caractérisées par **leur grande variété de substrats**. Certaines catalysent un nombre limité de structures c'est notamment le cas pour les CYP métabolisant des substrats endogènes tels que les stéroïdes ou les acides gras. Cependant pour les CYP métabolisant des xénobiotiques, la spécificité de substrat est relative et chevauchante et les CYP peuvent ainsi métaboliser un grand nombre de substrat(62,67,78)

2. Mécanisme

La plupart des cytochromes P450 (CYP450) nécessitent **deux électrons**, fournis par un partenaire redox (comme le NADPH-cytochrome P450 réductase, qui contient des groupes flavine FAD et FMN, ou des protéines fer-soufre de type 2Fe-2S), ainsi qu'une molécule d'**oxygène**, pour chaque cycle catalytique.

La liaison du substrat à l'enzyme sous **forme ferrique (Fe^{3+})** à faible spin permet le déplacement de l'eau liée à l'hème, provoquant ainsi un changement du fer vers un état de spin élevé. Cela augmente le potentiel de réduction de l'enzyme permettant au complexe CYP 450-substrat d'accepter plus facilement un premier électron du partenaire redox.

Le complexe CYP 450-substrat se trouve alors dans un **état ferreux (Fe^{2+})**, prêt à lier un **Oxygène**. Une fois l'oxygène lié, le complexe reçoit un **second électron** formant un complexe peroxydo-intermédiaire.

Deux protons sont ajoutés, entraînant une hétérolyse de la **liaison O-O** pour former une espèce **oxo-ferryl** très réactive, pouvant transférer un Oxygène au substrat, formant ainsi un **produit oxygéné**. L'hème revient ensuite à son état de faible spin. (77)

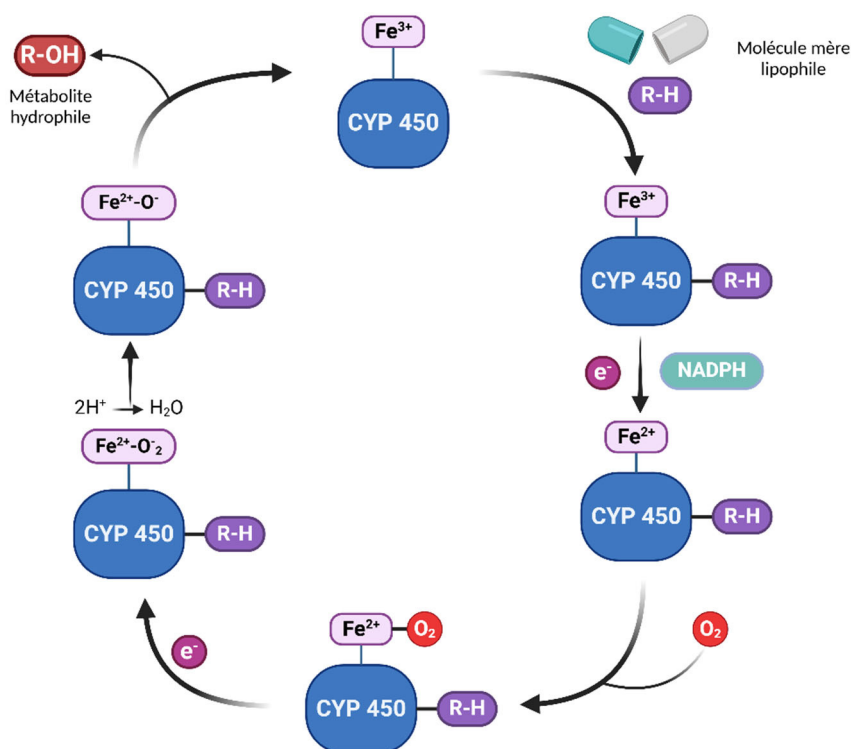


Figure 6 : Réaction enzymatique de phase I par le CYP450 d'après Pharmacomédicale.org(64)

3. Répartition des CYP 450

57 gènes codent pour les cytochromes humains répartis en 18 familles et 42 sous familles. La classification se fait en fonction de l'homologie de séquence d'acides aminés. Les CYP d'une **même famille** possèdent plus de **40 %** d'homologie de séquence et si l'homologie dépasse les **55%** ils appartiennent à la **même sous famille**. (77,79)

Sur ces 57 CYP, une quinzaine sont impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques.(71)

Les familles CYP1, CYP2, CYP3 sont celles impliquées dans le métabolisme des médicaments. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP3A5 métabolisent 90 % (80) des médicaments, et parmi eux les **CYP 3A4, 2C9 et 2D6**, catalysent l'oxydation de plus de **80 %**(81)

Les CYP sont exprimés dans différents organes : poumons, reins, peau, tractus gastro-intestinal mais sont le plus abondant au niveau hépatique. (63)

Dans le foie, les isoenzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont réparties comme suivant : CYP 3A4 25-60%, CYP 2C8/9 10-30%, CYP 2D6 2-6%, CYP 2C19 1-10%, CYP 1A2 1-13%, CYP2E1 7%. Ces proportions varient en fonction des polymorphismes et des ethnies. (67)

4. Polymorphisme des CYP450

Les cytochromes P450 (CYP450) présentent une grande variabilité interindividuelle en raison de nombreux polymorphismes génétiques. Les polymorphismes des CYP 450 sont des variantes des gènes codant pour ces enzymes. Certains de ces polymorphismes peuvent influencer la capacité d'un individu à métaboliser les médicaments, les toxiques et les substances endogènes. Ces variations peuvent donc avoir un impact sur la clairance d'un médicament et par conséquent sur son efficacité ou sur sa toxicité. (63)

On recense plus de 2 000 mutations dans les gènes du CYP450, parmi lesquelles certains polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) modifient de manière significative l'activité métabolique de ces enzymes.(82)

4.1. Phénotypes métaboliques et implications cliniques

Les polymorphismes des CYP450 peuvent entraîner différents phénotypes métaboliques, notamment :

- Métaboliseurs lents
- Métaboliseurs intermédiaires
- Métaboliseurs rapides (normaux)
- Métaboliseurs ultra-rapides

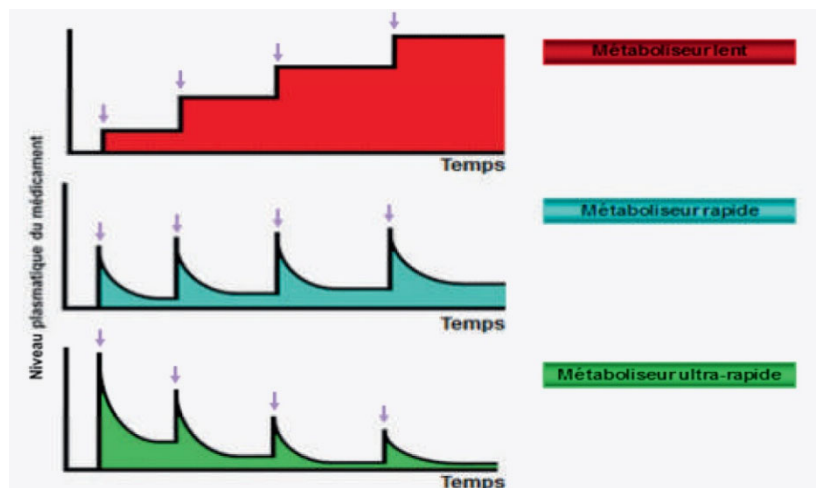


Figure 7 : Niveau plasmatique du médicament en fonction du temps selon les différents phénotypes : métaboliseurs lents, rapides et ultra-rapides⁽⁷⁵⁾

Ces phénotypes peuvent avoir des impacts cliniques.

Par exemple, un **métaboliseur lent** verra son métabolisme et l'élimination du xénobiotique **ralentie voire abolie**, entraînant une **accumulation** de celui-ci dans l'organisme, ce qui pourrait conduire à un **surdosage et à une toxicité**.

À l'inverse, chez un **métaboliseur ultra-rapide**, la clairance du xénobiotique sera augmentée, ce qui entraînera une diminution de la concentration plasmatique du médicament, **réduisant ainsi son efficacité**. (18,19)

Pour les prodrogues, cette dynamique peut s'inverser : chez un métaboliseur lent, l'activation de la prodrogue en métabolite actif sera réduite, diminuant son efficacité thérapeutique, tandis que chez un métaboliseur ultra-rapide, l'activation accrue peut provoquer une accumulation du métabolite actif, augmentant ainsi le risque de toxicité.

4.2. Types de polymorphismes

1. **Polymorphisme d'activité** : L'expression du gène et la quantité de protéine transcrite restent inchangées, mais l'activité enzymatique est modifiée.
2. **Polymorphisme de régulation** : Les mutations dans les régions régulatrices du gène, telles que les promoteurs, peuvent modifier l'expression des enzymes CYP450 en influençant les facteurs de transcription.(67)

4.3. Mécanismes des polymorphismes

Perte de fonction : Les polymorphismes entraînant une perte de fonction affectent souvent l'épissage de l'ARNm ou l'expression du gène plutôt que la transcription ou la structure de la

protéine. L'enzyme peut perdre sa fonction sans modification majeure de la séquence d'acides aminés ou de la structure tridimensionnelle.(79) Par exemple, l'activité enzymatique peut être abolie en raison de l'absence du gène, de codons STOP prématurés, ou de modifications au niveau des sites d'épissage. Des mutations affectant le repliement des protéines peuvent également altérer la spécificité du substrat (exemple : CYP2D6*10) ou affecter directement les acides aminés du site de reconnaissance du substrat (CYP 2D6*17 dans les populations noires africaines)(83)

Gain de fonction : Certains polymorphismes entraînent un gain de fonction, comme une augmentation du nombre de copies du gène (CYP2D6/CYP2A6), des variantes dans les promoteurs augmentant l'expression génique (CYP2B6/CYP2C19), ou des modifications des acides aminés améliorant le métabolisme des substrats (CYP2B6/CYP2C8).(79,83)

4.4. Polymorphismes majeurs des CYP450

Les CYP métabolisant les xénobiotiques les plus polymorphes sont le 1A6, le 2D6, 2C9, 2C19.

Le **CYP2D6** est particulièrement polymorphe, avec plus de **70 variantes** alléliques et des différences phénotypiques importantes. Ce gène sert de référence pour la classification des différents profils de métaboliseurs.(82)

C- CYP 3A4

1. Structure, cinétique et importance dans le métabolisme des médicaments

Le CYP 3A4 est le plus important et le plus abondant des cytochromes P450 et jouent un rôle clef dans le métabolisme des médicaments. Présent en majorité au niveau hépatique et intestinal, le CYP 3A4 est responsable du métabolisme oxydatif de plus de 50% des médicaments utilisés en clinique.(67) Son rôle ne se limite pas au métabolisme des xénobiotiques puisqu'il métabolise également de nombreux composés endogènes tels que des stéroïdes endogènes (testostérone, progestérone, cortisol, acides biliaires).(79)

1.1. Variété de substrat

Le site actif du CYP 3A4 est grand et flexible permettant ainsi de métaboliser des substrats de tailles variées. Parmi les substrats médicamenteux du CYP3A4, la lidocaïne est l'un des plus petits, avec un poids moléculaire de 234 g/mol, tandis que la ciclosporine est l'un des plus grands, avec un poids moléculaire de 1203 g/mol. (77)

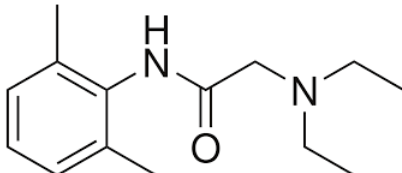
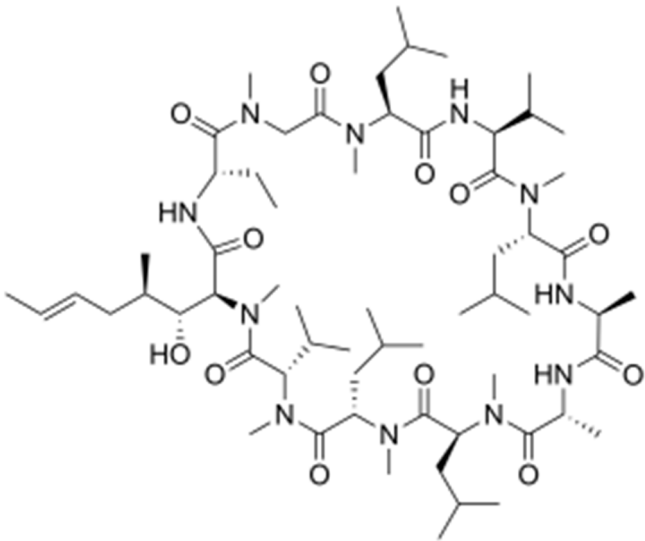
Lidocaïne	Ciclosporine
	

Figure 8 : Exemples de 2 substrats du CYP3A4 : la lidocaïne et la ciclosporine montrant l'étendue de la diversité des substrats de cette enzyme(84,85)

1.2. Cinétique

Le CYP 3A4 présente une cinétique atypique et complexe. Bien que cette enzyme possède une capacité étendue à reconnaître un grand nombre de substrats, elle montre tout de même une régiosélectivité marquée. Il existe encore des incertitudes concernant la raison de cette cinétique atypique est liée à la présence de site de liaison multiple ou à la présence de conformères cinétiquement différentes.

1.2.1. *Sites de liaison multiples*

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de plusieurs sites de liaisons pour les substrats du CYP3A4, au moins 3 sites de liaisons différents. Plusieurs études ont par exemple montré que 3 molécules de testostérone pouvaient simultanément se lier au CYP 3A4. Cependant les 3 molécules se comportent de façon différente avec l'enzyme. Bien que la première molécule fixée ait une affinité plus forte, seule la 2^{ème} molécule formera un produit alors que la 3^{ème} favorisera la réaction enzymatique. (77)

1.2.2. *Changement conformationnel*

Le CYP 3A4 peut subir des changements de conformation lors de la liaison de substrat. Ces modifications peuvent ainsi altérer l'affinité de l'enzyme pour d'autres substrats. C'est notamment le cas du kétoconazole qui lors de sa liaison avec le site actif du CYP 3A4 provoque

un changement conformationnel qui modifie l'activité enzymatique, indiquant une interaction allostérique.

En raison de ces différentes caractéristiques, le CYP 3A4 présente une cinétique atypique une cinétique atypique qui ne suit pas le modèle de Michaelis-Menten et présente un tracé sigmoïdal, biphasique de réaction par rapport à la concentration en substrat, pouvant également être expliqué par la liaison simultanée de plusieurs molécules de substrat. Ce comportement suggère une coopérativité entre les sites de liaison. (77,86)

2. Induction et inhibition CYP 3A4

2.1. Induction CYP 3A4

L'induction enzymatique correspond à **l'augmentation de l'activité de CYP 3A4**.

3 mécanismes d'induction ont été décrits :

- Augmentation de la synthèse d'enzyme ou des enzymes de régulation
- Augmentation de la synthèse par stabilisation de l'ARNm
- Diminution de la dégradation de l'enzyme.

L'induction de CYP 3A4 est un mécanisme majoritairement **transcriptionnel** et aboutit **l'augmentation de la synthèse d'enzyme**. Elle dépend donc du temps et de la concentration en inducteur. Contrairement à l'inhibition enzymatique, il s'agit d'un **phénomène lent**. (87) Par exemple l'induction par la rifampicine - inducteur puissant du CYP 3A4 - met 6 jours à se développer et perdure 11 jours après l'arrêt du traitement.

L'induction transcriptionnelle se fait par le biais de **récepteurs nucléaires orphelins** présents dans le cytosol sous forme de complexes liés à des protéines chaperonnes. La liaison d'un ligand permet la libération du récepteur de ses chaperonnes et son activation.

Le spectre de ces récepteurs ne se limitent pas à l'induction du CYP3A4. En effet ils jouent un rôle dans la régulation de nombreuses enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques mais également de substances endogènes.

2.1.1. *PXR (Pregnane X Receptor)*

PXR est le principal régulateur de l'induction du CYP3A4. PXR est un **récepteur nucléaire** majoritairement exprimé dans le foie et l'intestin. Il est capable de lier un grand nombre de ligands de structure et de taille très variées en raison de la flexibilité de sa grande poche de liaison au substrat contenant de nombreux résidus hydrophobes. (88). En raison de l'interaction

de PXR avec de nombreuses molécules hydrophobes, ce dernier est considéré comme un « senseur de toxines hydrophobes »(67)

À l'état inactif, le PXR est séquestré dans le cytosol par les protéines chaperonnes **CCRP et HSP90** (89). Lorsqu'un activateur se lie au PXR, ce complexe se dissocie, permettant au PXR lié à un ligand son activation, de former un **hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR)** et de transloquer dans le noyau. Une fois dans le noyau ce complexe va recruter plusieurs coactivateurs tels que SRC-1 (Steroid Receptor Coactivator 1), PGC-1 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1), p300. Cet hétérodimère est alors capable de lier le **module d'amplification de réponse aux xénobiotiques (XREM)** dans le promoteur distal du gène CYP3A4 sur le motif de liaison **DR3** (répétitions directes séparées par trois nucléotides) et à l'élément **ER6** (répétitions inversées séparées par 6 nucléotides) dans le promoteur proximal. Ces deux motifs sont essentiels à l'induction maximale par PXR. Plus récemment des études ont montré qu'un module lointain F-MOD semble coordonner l'induction de CYP3A4 avec le site proximal **ER6**. (90,91)

PXR est le principal régulateur du métabolisme des médicaments. En effet il induit non seulement le métabolisme par CYP3A4 mais il régule également l'expression de **nombreuses enzymes de phase I** (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7), de phase II et des transporteurs d'influx telle que la **P-gp**. (92)

Le récepteur PXR comprend également des **ligands endogènes** tels que les acides biliaires.

L'inducteur le plus puissant connu du CYP3A4 via le PXR est l'**hyperforine**, molécule retrouvée notamment dans le millepertuis

2.1.2. CAR (Constitutive Androstane Receptor)

Bien que ce ne soit pas sa cible d'induction principal, le **récepteur nucléaire CAR (Récepteur constitutif des androstanes)** peut également jouer un rôle dans l'induction de CYP3A4.

Ce récepteur nucléaire possède une **activité constitutive** en l'absence de ligand agoniste. Cette activité s'explique par la structure particulière de son **domaine de liaison du ligand**, où l'hélice 12 (**AF-2**) est stabilisée en position active. Par conséquent, les inducteurs de **CAR** peuvent agir soit par liaison directe d'un ligand, soit par des mécanismes indépendants du ligand. L'activation de CAR par liaison d'un ligand est similaire à l'induction de PXR. La liaison du ligand conduit à la dissociation de CAR de ses protéines chaperonnes **CCRP et HSP90**, ce qui permet son activation. Le CAR activé transloque dans le noyau, forme un **hétérodimère avec**

RXR, recrute des coactivateurs et se lie à des éléments de réponse situés sur les promoteurs de gènes cibles. Toutefois, **la cible principale de CAR est CYP2B6, via une liaison sur PBREM (Phenobarbital Responsive enhancer module).** (89)

Le **phénobarbital**, inducteur puissant de CAR n'est pas un ligand direct de ce dernier. En effet il va modifier son environnement par recrutement de la protéine protéase A2 (PPA2). Cela va entraîner un changement de conformation et entraîner sa translocation dans le noyau où il va s'hétérodimériser avec RXR. (93)

L'induction de CYP3A4 par CAR est moins fréquente que par PXR, celui-ci étant majoritairement impliqué dans l'induction de la famille CYP2B. Cependant en présence de certains ligands, CAR peut se fixer sur XREM et induire le CYP3A4. (94)

En effet en raison de sa poche de liaison aux ligands plus étroite que PXR, CAR possède un **spectre de ligand plus limité.** (89)

Les récepteurs PXR et CAR régulent un large éventail de gènes cibles communs, incluant des enzymes de phase I mais également des enzymes de phase II comme les **glutathion S-transférases**, les **UDP-glucuronosyl-transférases (UGT)** et les **sulfotransférases (SULT)** ; ainsi que des transporteurs de médicaments, notamment la **P-glycoprotéine (P-gp)**. Ils interviennent également dans le métabolisme de nombreuses substances endogènes tels que les lipides, la bilirubine et les hormones stéroïdiennes. La présence de médicaments inducteurs peut alors altérer ces voies de métabolisations. (95)

Il existe une interaction entre les voies PXR et CAR, il existe de nombreux arguments physiologiques selon lesquels CAR peut également être considéré comme un « senseur de xénobiotiques ». (67) En effet, plusieurs ligands peuvent activer les deux récepteurs et ils présentent également des sites de liaison à l'ADN commun notamment impliqués dans la régulation de mécanisme métabolique (inhibition de la néoglucogénèse par liaison à FoxO1)(96)

2.1.3. *HFN4*

Un autre motif a également été décrit dans l'induction du CYP3A4 par PXR et CAR, il s'agit **du facteur nucléaire hépatocytaire 4 α (HNF4 α).**

HFN4 α possède une **activité constitutive**. Sa liaison à l'ADN va permettre le **recrutement de co-activateurs** et autres protéines accessoires et régule de façon positive la transcription des gènes du CYP3A4.

Il semblerait néanmoins qu'il joue également un rôle dans l'expression induite de CYP3A4 en augmentant l'induction médiée par PXR et CAR en régulant l'activation du promoteur XREM du CYP3A4.

Une étude sur des cellules hépatiques et intestinales transfectées a montré la synergie de HFN4 α avec PXR et CAR. L'activité enzymatique induite par la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4) était bien supérieure avec PXR+HFN4 α ou CAR +HFN4 α que lorsque les récepteurs nucléaires étaient seuls. (97)

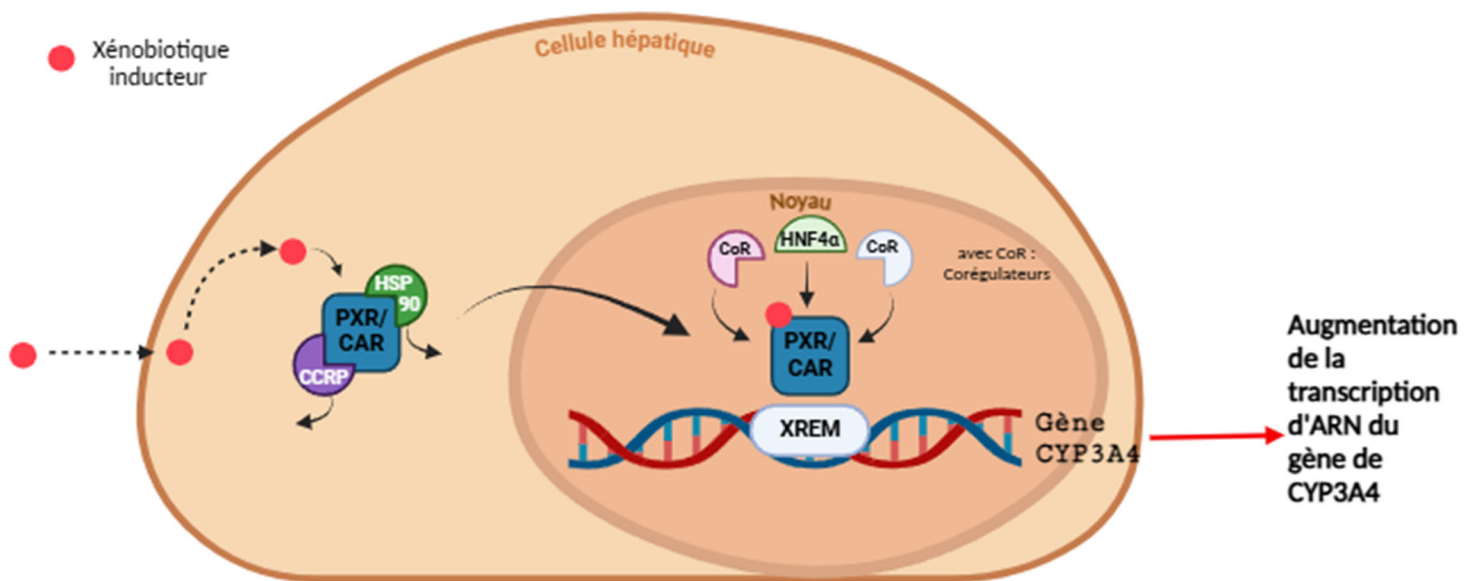


Figure 9: schéma des mécanismes de l'induction transcriptionnelle directe de CYP 3A4 par les récepteurs nucléaires PXR et CAR par les xénobiotiques (98)

2.1.4. ER et GR

Bien que l'induction de CYP3A4 soit **principalement régulée par PXR et CAR**, d'autres récepteurs nucléaires comme les récepteurs aux œstrogènes (**ER**) et aux glucocorticoïdes (**GR**) peuvent également intervenir de manière plus accessoire. Les ligands exogènes de ces récepteurs, partagent souvent une structure proche des ligand hormones stéroïdiennes, ce qui leur permet d'influencer, dans une moindre mesure, l'expression de CYP3A4. Par exemple, certains corticoïdes tels que la dexaméthasone et la prednisolone peuvent activer GR et, moduler l'induction de CYP3A4 en synergie avec PXR.(90)

Les inducteurs de CYP3A4 exercent leur effet en se liant à l'un ou l'autre de ces récepteurs nucléaires (PXR, CAR, ER ou GR), initiant ainsi une cascade de régulation transcriptionnelle. (90)

2.1.5. Conséquences de l'induction

L'induction du CYP 3A4 par un inducteur entraîne une **augmentation de son activité** enzymatique, ce qui **accélère le métabolisme** des médicaments qui en dépendent. Cette interaction médicamenteuse se traduit par **une diminution de leur concentration** sérique, pouvant entraîner **une réduction de leur effet thérapeutique** et nécessiter un ajustement posologique. Plusieurs cas de rejet par diminution de l'effet immunosuppresseur de la ciclosporine par coadministration de millepertuis ont notamment été rapportés.(99)

Pour les **prodrogues** l'induction enzymatique peut conduire à une surexposition au médicament. Le clopidogrel, un antiagrégant plaquettaire est administré sous forme inactive et nécessite une métabolisation par CYP3A4 pour donner son métabolite actif. En cas d'induction du CYP 3A4, on assiste à une **augmentation de ce métabolite actif** et donc de l'effet antiplaquettaire pouvant conduire à des hémorragies. (100)

L'impact de l'induction enzymatique dépend de **l'importance relative de la voie d'élimination induite** par rapport à la clairance totale du médicament.(60) Il faut également prendre en **compte la dose, la concentration, la puissance de l'inducteur, la durée d'exposition à l'inducteur nécessaire et la durée de persistance de l'induction après le retrait de l'inducteur**. La plupart des xénobiotiques n'activent leur enzymes cibles qu'à des concentrations relativement élevées, de l'ordre du micromolaire au millimolaire. L'impact clinique dépendra également de la présence ou non de métabolites actifs(60,90,101)

Les propriétés de médicaments coadministrés sont également à prendre en compte pour pouvoir estimer l'impact d'une interaction inducteur-substrat.

Des facteurs individuels comme le polymorphisme du CYP3A4, l'âge et le sexe du patient sont également des facteurs ayant un impact sur l'induction enzymatique et ses conséquences.

2.2. Inhibition CYP 3A4

L'inhibition enzymatique correspond à la diminution de l'activité enzymatique et donc à la diminution du métabolisme. Elle conduit à une augmentation de la biodisponibilité et à une exposition accrue à la molécule parente par diminution de sa dégradation. (60)

L'inhibition enzymatique est la cause d'interaction médicamenteuse la plus fréquente et représente entre 30 et 50% des interactions médicamenteuses. (102)

Contrairement à l'induction qui est un phénomène lent, **l'inhibition a des conséquences rapides**, de l'ordre de quelques heures, d'un point de vue des concentrations sériques des médicaments coadministrés mais également des conséquences cliniques. (102)

La faible spécificité de substrat de CYP3A4 le rend susceptible d'être inhibé par de nombreux médicaments.

Schématiquement il existe 2 mécanismes d'inhibition : **l'inhibition irréversible et l'inhibition réversible**.

2.2.1. Inhibition réversible

L'inhibition réversible est le type d'inhibition le plus courant et résulte de la fixation de 2 substrats au même CYP. Elle peut être compétitive, non-compétitive, incompétitive ou mixte. La classification dépend du site de liaison de l'inhibiteur et du mode de liaison de l'inhibiteur par rapport au substrat.

L'**inhibition compétitive** résulte de la **compétition** entre le substrat et l'inhibiteur pour lier le **site actif**. Lorsque l'inhibiteur est présent, le substrat ne peut pas se lier au site actif de son enzyme et être métaboliser. La compétition est le fait de l'affinité respective de chaque substrat pour l'enzyme et de leur concentration. Du fait de la capacité de CYP3A4 à métaboliser de nombreux substrats, cette interaction est très courante.

Lors de **l'inhibition non-compétitive**, l'inhibiteur se lie sur un **site différent** (site allostérique) entraînant un changement de conformation de l'enzyme et rend le site actif inaccessible au substrat et incapable de catalyser la réaction enzymatique. Ce type d'inhibition est souvent de longue durée. (103)

L'**inhibition incompétitive ou anti-compétitive** consiste à la fixation de l'inhibiteur directement sur le complexe enzyme-substrat et empêche la formation du produit enzymatique. Les **inhibiteurs mixtes** peuvent à la fois lier le site actif et un site différent de celui-ci en même temps. (87)

Ce type d'inhibition est dite réversible car l'inhibiteur peut se détacher de l'enzyme sous certaines conditions (pH, concentration, présence d'autres substrats).

2.2.2. Inhibition irréversible

Contrairement à l'inhibition réversible, l'inhibition irréversible (ou quasi-irréversible) entraîne une perte prolongée, voire définitive, de l'activité enzymatique, nécessitant la néosynthèse du

CYP pour rétablir son activité. Ce type d'inhibition, **appelé inhibition basée sur des mécanismes** (MBI : Mechanism-Based Inhibition), résulte de la bioactivation de l'inhibiteur par l'enzyme, générant un métabolite réactif qui se lie de manière covalente à l'enzyme. Dans le cas du CYP 3A4, cette inhibition peut être due à une modification de l'hème, de l'apoprotéine ou des deux, empêchant ainsi son fonctionnement.(104)

La première étape de ce type d'inhibition par des médicaments est la formation de **métabolites intermédiaires réactifs** (MI) par le cytochrome. Cette inhibition nécessite donc un cycle catalytique et est dépendant du NADPH et du temps. (105)

Les médicaments inhibant CYP 3A4 contiennent souvent des structures communes facilement converties en groupement réactifs pouvant réagir avec l'hème ou la partie protéique de CYP3A4 tels qu'une amine tertiaire, un cycle furanique, une fonction acétylène (présente chez certains stéroïdes synthétiques inhibiteurs enzymatique comme le gestodène ou le norgestrel) méthylènedioxy. (87,105)

Pour certains inhibiteurs enzymatiques les intermédiaires réactifs sont connus : le diltiazem et le vérapamil subissent une N-désalkylation sur leur amine tertiaire, les macrolides forment des nitroalcanes réactifs par N-déméthylation. Cependant pour la grande majorité des inhibiteurs du CYP 3A4 tel que le ritonavir, les métabolites intermédiaires sont inconnus. (104)

Une fois formés, les intermédiaires réactifs des inhibiteurs peuvent inhiber le CYP 3A4 par différents mécanismes.

Les mécanismes d'inhibition incluent :

- **Formation de complexes métaboliques intermédiaires**

Les métabolites intermédiaires formés lors du processus catalytique normal se lient avec l'hème. Cette liaison est extrêmement forte mais non covalente et forme un complexe stable et bloque l'activité de l'enzyme. Cette inhibition est dite « quasi irréversible » car en théorie le complexe pourrait être perturbé mais le temps de dissociation est plus long que le temps d'élimination. (105,106)

- **Liaison covalente à l'apoprotéine**

L'intermédiaire réactif se lie de façon covalente aux acides aminés et modifie la structure de l'enzyme. (105,106)

- **Alkylation/ arylation du groupe prosthétique de l'hème**

Lorsque l'intermédiaire métabolique est hautement réactif (généralement électrophile) il peut alors former des liaisons covalentes avec le groupe prosthétique de l'hème, notamment avec le fer, lors d'une réaction enzymatique ne faisant pas partie de la voie métabolique normale. Ce processus peut modifier la structure de l'hème et de l'enzyme la rendant inactive. (105,106)

- **Destruction de l'hème**

Certains inhibiteurs provoquent l'oxydation ou la fragmentation de l'hème. Les fragments de l'hème peuvent alors se lier de manière covalente à l'apoprotéine, entraînant une inactivation irréversible de l'enzyme.

L'inactivation du CYP 3A4 basée sur des mécanismes entraîne des effets permanents sur la pharmacocinétique nécessitant la synthèse de nouvelles enzymes pour restaurer l'activité enzymatique. (87,103,104)

2.2.3. Impact clinique de l'inhibition enzymatique

L'inhibition enzymatique entraîne la diminution du métabolisme des médicaments coadministrés.

Si le médicament est transformé en métabolite inactif en vue de son élimination, une diminution de son métabolisme réduit sa clairance et son élimination. Il s'accumule alors dans l'organisme, entraînant une hausse des concentrations plasmatiques, ce qui peut provoquer un surdosage et accroître le risque de toxicité et d'effets indésirables.(106)

C'est notamment le cas lors de l'association d'inhibiteur du CYP3A4 tels que l'itraconazole ou le diltiazem et de la simvastatine. L'inhibition de CYP3A4 conduit une surexposition à la simvastatine par augmentation de sa concentration. On peut alors assister à une apparition de rhabdomyolyse, effet indésirable des statines généralement limité par l'utilisation d'une dose faible de celles-ci. (107)

Des cas d'hémorragies ont été rapporté lors de l'association du Diltiazem, inhibiteur du CYP3A4 avec des anticoagulants oraux tels que l'apixaban métabolisé par ce dernier. (108,109)

Pour les prodrogues, la diminution du métabolisme entraîne la diminution de leur forme active et donc une diminution de l'effet thérapeutique. (90)

L'inhibition enzymatique peut cependant être mise à profit pour potentialiser les effets d'autres médicaments métabolisés l'enzyme inhibée. C'est notamment le cas du Ritonavir, utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique (« booster ») dans le traitement du VIH. Puissant

inhibiteur du CYP 3A4, il va diminuer le métabolisme des autres inhibiteurs de protéase avec lesquels il est associé et permet d'augmenter la demi-vie et l'aire sous la courbe de ces derniers. Cela permet de diminuer le rythme d'administration et la dose utilisée et de renforcer leur effet thérapeutique. (67,110) L'impact de l'inhibition du cytochrome sur le métabolisme d'un médicament dépend de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à clairance totale du médicament, de la présence ou non de métabolite actif et de la concentration de l'inhibiteur ainsi que de son affinité pour l'enzyme.

A l'arrêt de l'inhibiteur, l'activité du CYP revient à la normale en 4 demi-vies de l'inhibiteur. (111)

D- Conclusion

Le métabolisme des médicaments joue un rôle clé dans l'élimination des xénobiotiques de l'organisme en les transformant en métabolites plus hydrosolubles et souvent moins toxiques. Ce processus, qui se déroule en plusieurs phases (fonctionnalisation, conjugaison et transport), influence non seulement l'efficacité thérapeutique des médicaments, mais aussi leur toxicité potentielle. En effet, selon les voies métaboliques empruntées, les métabolites produits peuvent être inactifs, actifs ou même toxiques.

Parmi les nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques, les cytochromes P450 occupent une place prépondérante. Le CYP3A4 est l'isoenzyme la plus abondante, impliquée dans le métabolisme de près de 50% des médicaments utilisés en clinique. Son site actif, large et flexible, lui permet d'accueillir un grand nombre de substrats et de présenter plusieurs sites de liaison, expliquant ainsi la fréquence des interactions médicamenteuses. De plus, le CYP3A4 peut être modulé par de nombreux médicaments qui agissent comme inhibiteurs ou inducteurs. L'inhibition du CYP3A4, qui survient rapidement, entraîne une accumulation des substrats et un risque accru de toxicité. À l'inverse, l'induction est un phénomène transcriptionnel plus lent, qui augmente la synthèse de l'enzyme et accélère l'élimination des substrats, réduisant ainsi leur efficacité thérapeutique. Ces interactions, peuvent avoir des conséquences cliniques majeures, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Une meilleure compréhension des mécanismes régissant ces interactions est essentielle pour optimiser la prise en charge des patients et limiter les effets indésirables.

PARTIE 3 : PROFIL D'INTERACTIONS DE LA CLINDAMYCINE : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE

A- Interactions recensées et théoriques

Différents outils et bases de données sont utilisés pour identifier, évaluer et prévenir les interactions médicamenteuses. Parmi ces ressources, des bases de données telles que le Vidal, la Base de Données Publique des Médicaments (BDDPM), le Thésaurus des interactions de l'ANSM, mais également de outils d'analyse comme Thériaque et DDI Predictor. Chacun est utilisé dans des contextes différents pouvant impliquer une différence de prise en charge concernant les interactions.

1. Selon les ressources utilisées en pratique courante

1.1. Bases de données courantes

Les bases de données constituent un outil indispensable, mis à la disposition des patients et des professionnels de santé pour prévenir les interactions médicamenteuses. Elles permettent une consultation rapide par le professionnel de santé durant la prescription ou la dispensation.

1.1.1. Vidal

Le Vidal est une base de données française de référence, accessible aux **patients et aux professionnels de santé**. Elle contient des monographies, des fiches produits, ainsi que des informations sur les posologies, contre-indications et interactions médicamenteuses. Elle est utilisée par les médecins et pharmaciens pour une consultation rapide et dispose également d'un outil d'analyse de prescription. Il est généralement intégré au logiciel métier de ces professionnels, illustrant son utilité dans la pratique courante. (112)

1.1.2. Base de Données Publique des Médicaments (BDDPM)

La BDDPM est une **base officielle tenue par l'ANSM**. Elle contient des informations réglementaires sur les médicaments, notamment les notices et les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP). Elle fournit des détails précis, tels que les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, essentiels pour les analyses approfondies en médecine et pharmacie.

Un inconvénient réside dans le fait que, pour une même spécialité, les interactions peuvent varier entre le générique et le médicament princeps. Ce manque de cohérence peut poser problème lors de la consultation des fiches par le professionnel de santé.(56,113)

1.1.3. Thésaurus des interactions

Rédigé par l'ANSM, le Thésaurus des interactions médicamenteuses est un **répertoire officiel regroupant les interactions connues et leur niveau de gravité**. Il est destiné aux

professionnels de santé souhaitant vérifier précisément le niveau de risques lié à une interaction. Ses données sont également intégrées dans d'autres outils, tels que Vidal ou Thériaque. (60)

1.1.4. Thériaque

Thériaque est une base de données destinée aux professionnels de santé, développée par le centre de pharmacovigilance de Nancy. Elle permet de vérifier les interactions médicamenteuses, d'explorer des alternatives thérapeutiques et d'obtenir des informations sur le remboursement. Elle est principalement utilisée pour **son outil d'analyse de prescription**. Elle prend en compte le profil du patient, détaille les différents niveaux de gravité des interactions et précise leurs effets. Les pharmaciens d'officine l'utilisent fréquemment pour analyser une prescription dans sa globalité ou pour préciser une interaction particulière. Thériaque intègre les informations du Thésaurus des interactions de l'ANSM et de la base de données publique des médicaments. Ainsi on retrouve les mêmes divergences que sur ce des interactions d'une spécialité à l'autre. (114)

1.2. Interaction de la clindamycine selon les bases de données courantes

Médicament interagissant	Niveau de gravité	Conséquences interactions	Sources
Antivitamine K (Warfarine, fluindione)	Précaution d'emploi	Augmentation du risque hémorragique	BDDPM VIDAL ANSM
Ciclosporine / Tacrolimus	Précaution d'emploi	Diminution de la concentration pouvant entraîner une diminution de l'activité immunosuppressive	VIDAL ANSM BDDPM
Curares Myorelaxant	Précaution d'emploi	Potentialisation de l'effet curarisant par la clindamycine si administrée par voie parentérale avant ou pendant la prise de curares	BDDPM VIDAL ANSM
Topiques gastro-intestinaux	Précaution d'emploi /	Risque de diminution de l'absorption si prise concomitante	VIDAL ANSM

	Association déconseillée		
Cholestyramine Résines chélatrices	Précaution d'emploi	Risque de diminution de l'absorption si prise concomitante	VIDAL
Laxatifs	A prendre en compte	Risque de diminution de l'absorption si prise concomitante	VIDAL BDDPM
Erythromycine	Précaution d'emploi	Antagonisme in vitro	BDDPM
Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4	Précaution d'emploi	Risque de diminution ou augmentation de la concentration en clindamycine Surveillance en cas de co-administration d'inducteur ou inhibiteur puissant	BDDPM Ajout fin 2023

Les données de Thériaque sont identiques à celles du thésaurus des interactions et de l'ANSM

Tableau 3 : Interactions de la clindamycine selon les sources officielles : Thésaurus des interactions de l'ANSM et bases de données publiques des médicaments (BDDPM) et VIDAL(32,56,60,113)

2. Interactions liées au métabolisme

Pour rappel, la clindamycine est métabolisée presque exclusivement (à 99 %) par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), une enzyme particulièrement sensible aux variations de son activité dues à des substances co-administrées. Certains médicaments peuvent en effet induire ou inhiber l'activité du CYP3A4, augmentant ainsi le risque d'interactions pouvant modifier significativement les concentrations plasmatiques de clindamycine. En cas d'association avec un inducteur enzymatique, l'activité du CYP3A4 augmente réduisant les concentrations sériques de clindamycine et risquant de rendre le traitement inefficace. À l'inverse, avec un inhibiteur enzymatique, la clairance de la clindamycine diminue, ce qui provoque une accumulation du médicament dans l'organisme, augmentant le risque de surdosage et de toxicité.

Ces interactions sont fréquemment recherchées en milieu hospitalier lors de traitements complexes ou dans le cadre de la recherche clinique. Elles peuvent être étudiées grâce à des outils spécifiques tel que DDI Predictor.

2.1. DDI Predictor (Drug-Drug Interaction)

Le DDI Predictor est un outil de **modélisation et de quantification** des interactions médicamenteuses potentielles, principalement utilisé par les pharmaciens en recherche clinique et en pharmacie clinique, lors d'analyses complexes. Il repose sur l'analyse des données relatives aux principales enzymes du métabolisme des médicaments, notamment les cytochromes, ainsi qu'aux transporteurs comme la PgP. Cet outil permet d'évaluer comment un médicament peut influencer la concentration d'un autre en se basant sur **le rapport d'aire sous la courbe (ASC)**.

Un rapport **proche de 1** indique une **absence d'effet significatif** de l'inducteur ou de l'inhibiteur sur le substrat. En revanche, un rapport **supérieur à 1** reflète une **augmentation de la concentration** du substrat due à l'action d'un inhibiteur enzymatique, ce qui peut entraîner un **risque accru de toxicité**. À l'opposé, un rapport **inférieur à 1** traduit une **diminution de la concentration** du substrat sous l'effet d'un inducteur enzymatique, compromettant potentiellement l'efficacité thérapeutique. Malgré ses avantages pour modéliser et anticiper ces interactions, son utilisation en pratique clinique courante reste encore limitée.(115)

2.2. Interactions liées au métabolisme de la clindamycine selon DDI Predictor

L'outil DDI Predictor permet de simuler l'effet de divers inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sur la clindamycine. On note de fortes variations de ce rapport d'AUC suggérant la présence d'interactions importantes entre les inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4 avec la clindamycine.

	IMPACT CYP 3A4	RAPPORT ASC	INTERVALLE	PUISSANCE
Diltiazem 60-120 mg/jour	-0,6	2,46	[1,48 ; 4,10]	Inhibiteur Modéré
Diltiazem 120-270 mg/jour	-0,8	4,81	[2,55 ; 9,07]	Inhibiteur Modéré
Vérapamil 240-480 mg/jour	-0,71	3,37	[1,89 ; 6,00)	Inhibiteur Modéré
Carbamazépine 200-600 mg/jour	3,5	0,22	[0,12 ; 0,42]	Inducteur Modéré
Fluconazole 100 mg/jour	-0,73	3,61	[2,00 ; 6,51]	Inhibiteur Modéré

Fluconazole 200 mg/jour	-0,79	4,59	[2,45 ; 8,60]	Inhibiteur Modéré
Fluconazole 400 mg/jour	-0,85	6,31	[3,24 ; 12,29]	Inhibiteur Puissant
Rifampicine 450-600mg/jour (ttt HS)	7,7	0,12	[0,06 ; 0,23]	Inducteur Puissant
Rifampicine 1200 mg/jour Ttt IOA	12,5	0,06	[0,03 ; 0,12]	Inducteur Puissant
Erythromycine 1000-2000, mg/jour	-0,82	5,31	[2,78 ; 10,15]	Inhibiteur Puissant
Ketoconazole	-0,98	33,56	[15,83 ; 71,14]	Inhibiteur Puissant

Tableau 4 : Exemples d'interactions médicamenteuses de la clindamycine avec différents inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 – DDI predictor(115,116)

La force de l'effet inducteur ou inhibiteur dépend des caractéristiques métaboliques du substrat « victime » de l'induction ou inhibition enzymatique.

Selon la FDA (Food and Drug administration) l'intensité de l'induction ou de l'inhibition enzymatique est définie sur la base du changement d'aire sous la courbe.

Un inhibiteur puissant est défini comme une substance augmentant l'ASC d'au moins 5 fois, tandis qu'un inhibiteur modéré provoque une augmentation comprise entre 2 et 5 fois, et un inhibiteur faible, entre 1,25 et 2 fois. En ce qui concerne les inducteurs, un inducteur puissant entraîne une diminution de l'ASC supérieure à 80 %, un inducteur modéré réduit l'ASC de 50 à 80 %, et un inducteur faible diminue l'ASC de 20 à 50 %.(117)

On recense près d'**une centaine d'interactions** entre la clindamycine et les modulateurs du CYP3A4. (Cf **tableau en annexe 1**). Parmi celles-ci, 18 sont des inhibitions faibles, 20 des inhibitions modérées et 26 impliquent des inhibiteurs puissants. Pour les inductions on dénombre 8 inductions puissantes, 15 modérées et 12 faibles.

3. Analyse des Différences entre les Bases de Données Courantes et les Outils Spécialisés pour les Interactions de la Clindamycine

3.1. Différences Observées entre les Outils

Les interactions mises en évidence diffèrent significativement selon les ressources consultées. Dans les bases de données courantes telles que le Vidal, les bases de données de l'ANSM et Thériaque, les interactions impliquant des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 ne sont que peu ou pas mentionnées. Ces interactions ont été ajoutées récemment au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la clindamycine 300 mg dans la Base de Données Publique des Médicaments (BDPPM), avec un niveau de pertinence indiqué comme "PE" (Précaution d'Emploi)(113). Cependant, ces ajouts ne reflètent pas l'impact potentiel d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques sur les concentrations plasmatiques de clindamycine, comme le montrent des outils de modélisation tels que DDI Predictor.

3.2. Conséquences pour la Pratique Clinique

Cette situation soulève un problème majeur de non-exhaustivité des bases de données accessibles aux professionnels de santé. Les praticiens en ville, qu'ils soient médecins prescripteurs ou pharmaciens, s'appuient principalement sur les outils de référence (VIDAL, ANSM, Thériaque) pour leur facilité d'accès et leur intégration dans les moteurs de recherche courants ou dans les logiciels métier. Or, ces outils ne signalent pas des interactions cliniquement significatives, comme celles liées au métabolisme par le CYP3A4, qui passent ainsi inaperçues dans la pratique courante.

Par exemple, lorsqu'on teste l'association de la clindamycine avec des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques dans des logiciels d'analyse de prescription comme Thériaque ou Vidal, aucune interaction n'est signalée. Cette absence d'alerte est problématique car elle ne reflète pas les risques réels d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.

En revanche, des outils de modélisation tels que DDI Predictor permettent d'identifier ces interactions et d'en quantifier l'impact potentiel. Toutefois, leur utilisation reste limitée à des contextes restreints, principalement en milieu hospitalier, et souvent pour des patients polymédiqués ou présentant des infections complexes. Ces outils sont rarement utilisés par les professionnels en pratique de ville, ce qui contribue à la sous-estimation des interactions enzymatiques dans la prise en charge quotidienne des patients.(32,115)

3.3. Exemple d'Interaction

Prenons l'exemple du diltiazem, un inhibiteur du CYP3A4. L'interaction avec la clindamycine n'est pas mentionnée dans l'outil d'analyse de prescription Theriaque (Voir figure). Pourtant, les données issues de modélisations pharmacocinétiques à l'aide de DDI Predictor montrent que l'exposition systémique à la clindamycine (ASC) peut être multipliée par **4,81** en présence de diltiazem. Cette augmentation significative des concentrations plasmatiques accroît le risque de surdosage, pouvant engendrer une toxicité ou des effets indésirables graves.(114,115)

CLINDAMYCINE VIA 300MG GELULE

DILTIAZEM ARW LP 200MG GELULE

Analyser

Alerte(s) patient(s)

- 0 HYPERSENSIBILITE
- 0 CONTRE-INDICATION
- 0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Interaction(s) médicamenteuse(s) cliniquement significative(s)

Pas d'interaction cliniquement significative décrite ou en cours d'élaboration par le GTIAM.
Se reporter aux interactions RCP.

Interaction(s) alimentaire(s)

- 0 CONTRE-INDICATION
- 0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Redondance(s)

- 0 REDONDANCE

Figure 10 : Résultat de l'analyse de prescription clindamycine + diltiazem du site THERIAQUE® réalisée en novembre 2024(114)

Ce type de scénario est parfaitement plausible dans la pratique clinique, notamment chez les patients présentant **des infections du pied diabétique**. La clindamycine est un traitement de choix pour ces infections.(118) Les patients diabétiques sont sujets à des **comorbidités** telle que l'hypertension, qui peut être traitée par des inhibiteurs calciques comme le diltiazem ou le vérapamil. (119) Le vérapamil, en plus de son effet antihypertenseur, a d'ailleurs été étudié pour ses effets potentiels sur les cellules β pancréatiques(120). Ainsi, l'utilisation concomitante de la clindamycine et de ces molécules est plausible dans cette population et peut conduire à l'apparition d'effets indésirables liés à une surexposition à la clindamycine.

3.4. Lacunes dans les Bases de Données et Conséquences

Les interactions entre la clindamycine et les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 restent largement sous-représentées dans les bases de données courantes et les logiciels d'aide à la prescription, alors même que leur impact pharmacocinétique est clairement démontré par des outils spécialisés comme DDI Predictor. Cette divergence constitue une limite importante dans l'évaluation des risques d'interactions médicamenteuses en pratique courante.

Ces lacunes soulignent la nécessité d'intégrer des données issues de la modélisation pharmacocinétique dans les bases de données référentielles accessibles aux médecins et pharmaciens. Une meilleure prise en compte des interactions enzymatiques, notamment celles

liées au CYP3A4, permettrait non seulement de réduire les risques cliniques liés à des surdosages ou à des inefficacités thérapeutiques, mais également d'optimiser la sécurité des patients polymédiqués.

Ce constat met en évidence un manque d'études approfondies sur ces interactions.

B- Les données de la littérature

Les données disponibles sur les interactions de la clindamycine avec les modulateurs du CYP3A4, qu'ils soient inducteurs ou inhibiteurs, restent limitées en dehors de l'association clindamycine-rifampicine. Les études retrouvées sur des bases de données médicales comme PubMed se concentrent uniquement sur cette association, utilisée dans le traitement de certaines pathologies.

Bien que certaines publications évoquent de manière théorique les interactions potentielles de la clindamycine avec d'autres modulateurs du CYP3A4, ces hypothèses reposent essentiellement sur le profil métabolique de la molécule.(29) À ce jour, aucune étude spécifique, en dehors de celles portant sur la rifampicine, n'a été menée pour évaluer et quantifier ces interactions de manière approfondie.

Par ailleurs, les interactions entre la clindamycine et les inhibiteurs du CYP3A4 restent inexplorées, ne faisant l'objet d'aucune investigation clinique approfondie.

L'association clindamycine-rifampicine a fait l'objet de plusieurs études visant à évaluer son efficacité clinique ainsi que son rôle dans les stratégies thérapeutiques de certaines pathologies. Ces travaux ont également permis d'analyser l'ampleur et l'impact de l'interaction pharmacocinétique entre les deux molécules.

Cette combinaison est principalement indiquée dans le traitement des infections ostéo-articulaires et de l'hidradénite suppurée. (121,122) Depuis une dizaine d'années, plusieurs études ont approfondi la compréhension de cette interaction pharmacocinétique, mettant en évidence les défis liés à la transposition des données théoriques à la pratique clinique. (116)

1. Association Clindamycine-Rifampicine : bénéfices et interaction

1.1. Pourquoi cette association ?

La majorité des infections ostéoarticulaires (IOA) et cutanées sont causées par *S.aureus* ou des staphylocoques à coagulase négative tel que *S. epidermidis*, et impliquent souvent la présence de biofilms.

La rifampicine est un antibiotique de choix pour traiter ce type d'infections en raison de ses propriétés :

- **Efficacité bactéricide** : Son activité bactéricide dépend du temps d'exposition, ciblant à la fois les bactéries intra et extracellulaires. Elle est particulièrement active contre les staphylocoques, avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) généralement basse, permettant une action puissante même à faible dose.
- **Action sur les biofilms** : Elle traverse efficacement les biofilms, empêche leur formation et inhibe l'adhérence bactérienne aux surfaces.
- **Propriétés pharmacocinétiques** : Elle possède une biodisponibilité quasi complète (environ 95%) par voie orale et une bonne diffusion tissulaire, et intracellulaire. (123)

Cependant, en raison du risque élevé d'émergence de résistances bactériennes, la rifampicine ne doit jamais être administrée en monothérapie. Elle doit impérativement être associée à un autre antibiotique. (124,125)

Compte tenu de ses propriétés similaires, la clindamycine s'impose comme un partenaire idéal de la rifampicine. Grâce à son activité anti-staphylococcique et à ses excellentes propriétés pharmacocinétiques, notamment sa biodisponibilité élevée et sa capacité à bien diffuser dans les tissus, la clindamycine constitue une molécule de choix pour le traitement des infections ostéo-articulaires et cutanées. En synergie avec la rifampicine, elle renforce l'efficacité thérapeutique et diminue le risque d'émergence de résistances bactériennes.(126)

Cette association est recommandée dans le traitement des formes continues majeures et inflammatoires de l'hydradénite suppurée en raison de sa diffusion dans les abcès et structures cutanées et de son activité anti staphylococcique. (127)

1.2. Interaction entre la rifampicine et la clindamycine

La clindamycine, métabolisée à 99 % par le CYP3A4, semble donc particulièrement sensible aux interactions avec les inducteurs et inhibiteurs de cette enzyme. La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a un impact significatif sur le métabolisme de la clindamycine. À des doses journalières comprises entre 450 et 600 mg, la rifampicine induit une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) de la clindamycine de 57 à 88 %, tandis qu'à 1200 mg par jour, cette diminution atteint 88 à 97 %. (115) Une telle réduction des concentrations plasmatiques pourrait théoriquement compromettre l'efficacité thérapeutique de la clindamycine, en raison de l'accélération marquée de son métabolisme.

Malgré l'importance pharmacocinétique de cette interaction, elle reste sous-rapportée dans les outils professionnels. À ce jour, elle est mentionnée de manière succincte dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la clindamycine 300 mg gélule de la base publique des médicaments de l'ANSM (56), et parfois évoquée dans les recommandations de la SPILF comme une précaution d'emploi nécessitant une surveillance(122). Dans l'outil d'analyse de prescription THERIAQUE® cette interaction passe complètement inaperçue. (114)

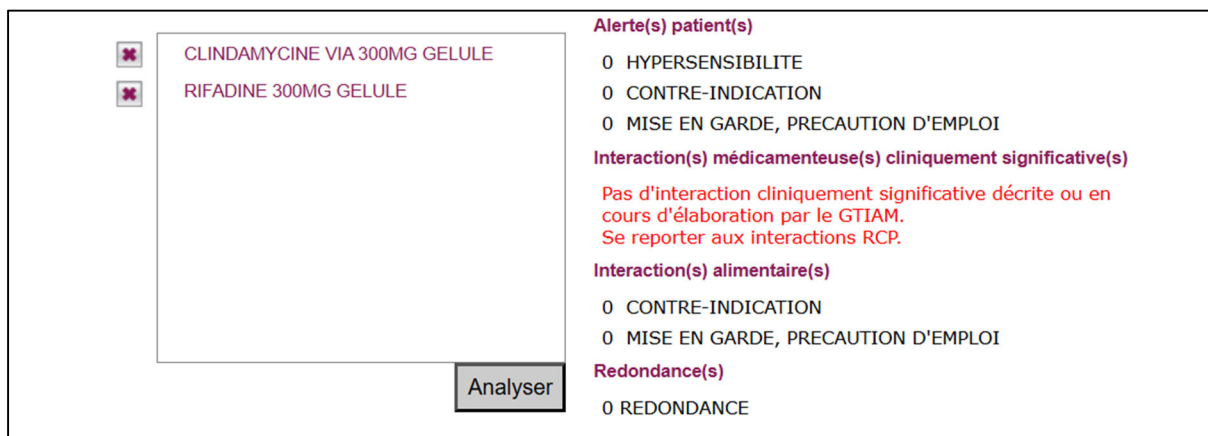


Figure 11 : résultat de l'analyse de prescription et détection d'interaction réalisée sur Theriaque® en novembre 2024(114)

Cependant cette association reste utilisée et recommandée dans la pratique clinique. Ce paradoxe souligne la nécessité d'analyser plus en détail les données disponibles. Certaines études mettent en évidence l'impact de cette interaction sur les concentrations de clindamycine, tandis que d'autres démontrent que, malgré cette interaction pharmacocinétique, l'association clindamycine-rifampicine reste efficace dans le traitement des infections ostéoarticulaires. Une revue de ces travaux permettra de mieux comprendre le paradoxe entre les interactions théoriques et les bénéfices cliniques observés.

2. Analyse de la littérature scientifique

2.1. Interactions pharmacocinétiques et diminution de la concentration en clindamycine

Dans une étude de 2023 **Goulenok et al.** ont montré une diminution significative des concentrations résiduelles de la clindamycine lorsque administrée avec la rifampicine par voie orale. L'étude portait sur le relais oral de l'antibiothérapie dans le traitement de d'infections ostéo-articulaires à *S.aureus* après prise en charge par traitement IV.

Les concentrations médianes résiduelles sont passées **de 2,7 mg/L (0,3–8,9) sans rifampicine (J2) à < 0,05 mg/L (< 0,05–0,3)** après 12 jours de rifampicine (J14), soit une clairance multipliée par 16. De plus, l'aire sous la courbe (ASC) a chuté de **48,3 (15,4–230,7) mg·h/L sans rifampicine à 3,4 (1,0–9,3) mg·h/L avec rifampicine ($p = 3,8 \text{ E-}6$)**. La simulation sur 1000 a montré que la probabilité d'atteindre les cibles PK/PD était minime (1 % de probabilité pour %fT > CMI = 100 %). Malgré ces résultats, aucun échec clinique n'a été rapporté, probablement grâce à une prise en charge initiale efficace par un traitement intraveineux et une réduction de la charge bactérienne par chirurgie.(128)

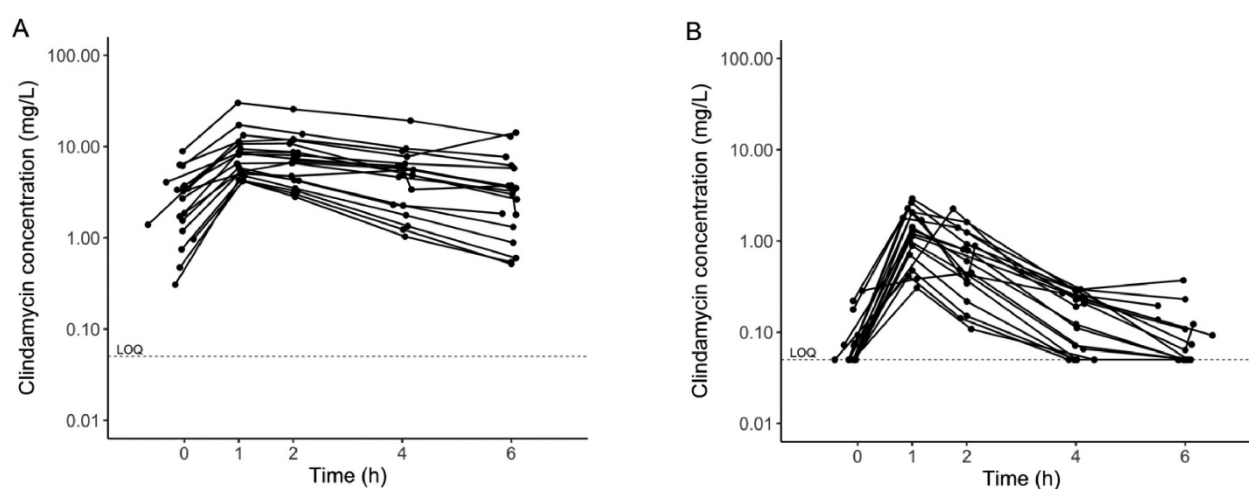


Figure 12 : Profils pharmacocinétiques individuels de la clindamycine observés (A) au jour 2 avant la co-administration de rifampicine et (B) au jour 14 pendant la co-administration de rifampicine (d'après Goulenok et al. 2023)(128)

Dans l'étude de **Zeller (janvier 2010)**, où la clindamycine était administrée par perfusion continue, les concentrations sériques à l'état d'équilibre ont également diminué de manière significative avec l'ajout de rifampicine. Les concentrations médianes sont passées **de 8,9 mg/L sans rifampicine à 5,3 mg/L avec rifampicine**. Ces valeurs restaient néanmoins supérieures à 10 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) des *Staphylococcus* spp ($p < 0,02$). Malgré la diminution observée, aucun impact clinique n'a été relevé, suggérant que les concentrations réduites restaient suffisantes pour maintenir une activité antibactérienne efficace. Ces résultats indiquent que la combinaison CLI-RIF pourrait rester utile dans les infections ostéoarticulaires (IOA), malgré la baisse des concentrations de clindamycine.(18)

L'étude de **Bernard et al. (2015)**, a comparé l'efficacité et les concentrations de la clindamycine (Cmin et Cmax) lors de son association soit avec de la lévofloxacine soit avec la rifampicine par voie orale. Il a été observé une diminution progressive des concentrations sériques de clindamycine associée à la rifampicine au fil du temps. Les **Cmax** étaient

respectivement de 3,48 mg/L (avec rifampicine) contre 10,2 mg/L (avec lévofloxacin) ($p<0,001$), et les Cmin de 0,79 mg/L (avec rifampicine) contre 4,7 mg/L (avec lévofloxacin)($p<0,001$). Bien que ces concentrations soient systématiquement inférieures aux plages recommandées (Cmin : 2–4 mg/L ; Cmax : 5–8 mg/L), le taux de guérison clinique est resté élevé et comparable entre les deux groupes (taux global : 85 % à J1, 94 % à J15 et 77 % à J30). Cette étude souligne l'importance d'un suivi rigoureux des concentrations de clindamycine lors de son association à la rifampicine, tout en confirmant l'efficacité clinique globale de cette combinaison dans les OAI.(126)

Les données des études analysées montrent que l'association de la rifampicine avec la clindamycine induit une **diminution marquée** des concentrations sériques de clindamycine, **particulièrement par voie orale**. Cet effet, lié à l'induction du CYP3A4 par la rifampicine, compromet l'atteinte des cibles thérapeutiques avec une clairance augmentée et une aire sous la courbe réduite. **Cependant, malgré ces altérations pharmacocinétiques, les études disponibles ne rapportent pas d'échec clinique notable.**

2.2. Etude en faveur de l'association Clindamycine-rifampicine

2.2.1. *Dans le traitement des infections ostéoarticulaires*

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont des pathologies complexes, majoritairement d'origine bactérienne, affectant les os et les articulations, pouvant survenir en présence ou en absence de matériel orthopédique. (129) Les pathogènes les plus fréquemment impliqués sont *Staphylococcus aureus*, les streptocoques à coagulase négative et les bactéries anaérobies. (130) Leur prise en charge est complexe en raison de divers facteurs de persistance, notamment l'accès limité aux sites infectés, la formation de biofilms protecteurs et les facteurs de virulence des bactéries. (131) Le traitement repose généralement sur un débridement chirurgical associé à une antibiothérapie prolongée. (132) L'association clindamycine-rifampicine, longtemps recommandée par la SPILF, reste une option privilégiée, notamment pour les infections liées à du matériel orthopédique, bien que de nouvelles recommandations soient désormais en vigueur. Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette association. (122,133)

Dans une étude menée en 2017, **Leijtens et al.** ont évalué l'association clindamycine-rifampicine **par voie orale** chez 36 patients atteints d'infections périprothétiques à *S.aureus* de la hanche ou du genou, après débridement chirurgical. Les patients étaient traités par Clindamycine 600 mg 3x/jour + rifampicine 450 mg 2x/jour pour une durée minimale de 3 mois. Parmi les 36 patients **le taux de réussite global était de 86 %**. Le taux de guérison variait

selon la stratégie chirurgicale : il atteignait 78 % (14/18) chez les patients traités par DAIR (débridement, antibiotique, et rétention d'implant) et **94 % (17/18)** chez ceux ayant subi une révision chirurgicale. **Cinq patients (14 %)** ont **interrompu** le traitement clindamycine-rifampicine en raison d'effets secondaires. Parmi les **31 patients** ayant suivi l'intégralité du traitement, **94 % (29/31)** ont obtenu une guérison.

Chez 6 patients, la posologie de la rifampicine a été réduite à 600 mg par jour en 2 prises. Le traitement de ces patients a également été un succès et s'accordent avec de nouvelles études sur une possible diminution de la posologie de la rifampicine. (134)

Dans une étude de **2011, Czekaj et al.** ont étudié l'efficacité de l'association clindamycine-rifampicine dans le traitement d'infections ostéo-articulaires (ostéomyélites, arthrites, infections post-arthroplastie, infections sur implants) chez une vingtaine de patient. Les pathogènes en présence étaient des S.aureus ou des Streptocoques à coagulase négative. Les patients ont été traités pendant une durée médiane de 45 jours par clindamycine 600 mg 3x/jour et rifampicine 600 mg 2x/jours par voie orale après un traitement initial empirique (débridement chirurgical et antibiothérapie intraveineuse pendant 6 jours). **Les patients ont tous montré une rémission avec un suivi de 2,6 ans.** (135)

Dans une étude multicentrique observationnelle, **Beldman et al**, ont observé le taux d'échec dans le traitement d'infections articulaires périprothétiques aiguës à staphylocoques traités par le Rifampicine associée à un autre antibiotique.

L'étude a porté sur **669** patients avec un suivi minimal d'un an. L'échec de traitement a été défini comme la nécessité d'un nouveau débridement chirurgical, le décès du patient ou l'utilisation d'un antimicrobien suppressif. Le taux global d'échec était de 34,4 % chez les patients traités par rifampicine et de 54,4% chez les patients dont le traitement par rifampicine a été interrompu.

L'utilisation d'un autre co-antibiotique **qu'une fluroquinolone ou la clindamycine** était un **facteur prédictif d'échec** (OR = 10,1 ; IC à 95 % 5,65 – 18,2 , **p <0.001**)

Les autres co-antibiotiques testé était le cotrimoxazole, une bêtalactamine, le linézolide et la minocycline. 78,6% des échecs de traitements avaient lieu lorsque la rifampicine était associée à une des ces molécules.

Le taux d'échec est comparable entre les fluoroquinolones et la clindamycine (14% d'échec) en tant que co-médicaments.

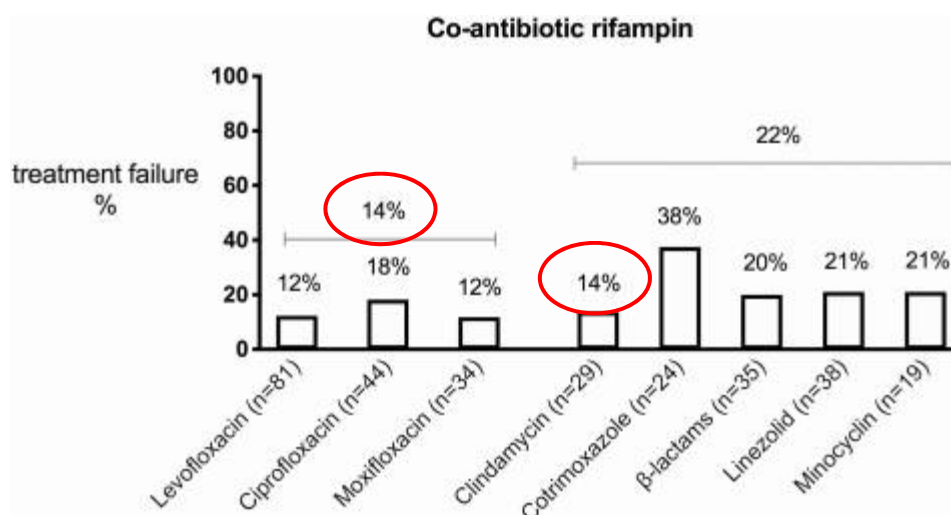


Figure 13 : Taux d'échec thérapeutique en fonction des co-antibiotiques associés à la rifampicine, d'après Belman et al.(136)

On remarque également que l'association clindamycine-rifampicine a un meilleur taux de réussite par rapport à l'association rifampicine avec d'autres co-antibiotiques qui pourtant n'interagissent pas avec la rifampicine, tel que le Cotrimoxazole.

Cette étude montre clinique de l'association clindamycine-rifampicine par rapport à l'association de la rifampicine à d'autres co-antibiotique et notamment les fluoroquinolones qui elles ne présentent pas d'interaction pharmacocinétique avec la rifampicine. (136)

2.2.2. Dans le traitement de l'hidradénite suppurée

L'hidradénite suppurée, ou « maladie de Verneuil », est une affection inflammatoire chronique de la peau, caractérisée par des abcès douloureux, des plaies suppuratives et des fistules, touchant principalement les zones de frottement. Invalidante, elle impacte fortement la qualité de vie en raison des douleurs, des écoulements malodorants et des cicatrices qu'elle entraîne. Bien que cette maladie ne soit pas essentiellement infectieuse, on retrouve souvent une infection bactérienne. Les pathogènes les plus couramment retrouvés sont le *S.aureus*, *S.epidermidis*, les bacilles Gram négatifs et des bactéries anaérobies. (34,127) L'association clindamycine-rifampicine par voie orale est recommandée au niveau européen en première intention pour le traitement des formes modérées à sévères (Cf arbre décisionnel de traitement en annexe 2). Plusieurs études ont montré une réduction significative des symptômes et une amélioration de la qualité de vie. (127,137)

Dans une étude menée en **2005**, **Faye et al.** ont démontré l'efficacité de l'association clindamycine-rifampicine dans les formes sévères d'hidradénite suppurée. Parmi les 30 patients traités, les résultats ont révélé : 9 rémissions complètes, 9 améliorations significatives (lésions résiduelles non symptomatiques), 11 améliorations modérées (réduction notable des lésions

mais persistance de certains symptômes) et 1 échec lié à l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables graves. Ainsi, l'étude rapporte une **amélioration dans 96 % des cas**, avec un **tiers des patients en rémission complète**, renforçant l'intérêt de cette association thérapeutique pour les formes sévères de l'hydradenite suppurée.(121)

Dans une étude similaire de **2009 Van Der Zee et al.** ont suivi **34 patients** atteints d'HS sévère et les ont traités par 600 mg de clindamycine et 600 mg de rifampicine. Parmi eux **28 ont eu au moins une amélioration partielle** et **16 ont même atteint une rémission complète**. L'efficacité du traitement a été obtenue après 10 semaines de traitement. (138)

L'étude de **Gener et al. (2009)** a évalué l'efficacité de l'association clindamycine (300 mg deux fois par jour) et rifampicine (600 mg une fois par jour) pendant 10 semaines chez **116 patients** atteints d'hydradénite suppurée sévère. Parmi eux, 70 patients ont complété le traitement, les autres ayant abandonné en raison d'effets indésirables ou d'un suivi interrompu.

Les résultats ont montré une amélioration notable de l'activité de la maladie, avec une diminution significative du score de Sartorius, qui est passé d'**une valeur médiane de 29 à 14,5 (p < 0,001)**. Le score de Sartorius est utilisé pour évaluer la gravité et l'activité de l'hydradénite suppurée, il prend en compte le nombre, le type, la localisation des lésions.

En ce qui concerne la douleur, l'intensité maximale est passée de **7/10 à 3/10 (p < 0,001)**, et le nombre de jours de douleur par mois a considérablement diminué : avant le traitement, 27 patients avaient des douleurs quotidiennes et 13 plus de 15 jours par mois, **contre 7 et 3** après traitement. La suppuration a suivi une évolution similaire : l'intensité est passée **de 6/10 à 2/10 (p < 0,001)**, et le nombre de jours de suppuration a diminué, passant de 35 patients ayant une suppuration quotidienne avant traitement à 15 après. La perception du traitement a été globalement positive, 46 patients le jugeant « très bon » et 19 « bon ».(139)

Une étude prospective publiée en 2021 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'impact sur la qualité de vie de cette combinaison thérapeutique sur une période de six mois.

Parmi les 56 patients inclus dans l'étude, plusieurs critères ont été utilisés pour mesurer l'efficacité du traitement : l'activité de la maladie a été évaluée via le **Hidradenitis Suppurativa Score (HSS)**, la qualité de vie à l'aide du **Dermatology Life Quality Index (DLQI)**, ainsi que des échelles analogiques visuelles (**VAS**) pour la douleur et le stress, et une évaluation globale réalisée par les médecins (**PGA**).

Les résultats de l'étude montrent une diminution significative du score HSS médian, qui est passé de **35,5 à 23,5** ($p < 0,001$). Environ **79,6 %** des patients ont montré une **amélioration**, dont 37,0 % avec une réduction du HSS d'au moins 50 %, et 13,0 % ont atteint une rémission complète. Le **score DLQI** médian a également baissé, passant de **14,5 à 10,0** ($p < 0,001$). Le pourcentage de patients ne présentant plus de furoncles est passé de **26,8 % à 59,3 %**. De plus, le stress lié à la maladie a diminué significativement, avec un VAS passant de **9,1 à 5,9** ($p < 0,001$).⁽¹⁴⁰⁾

Une **étude similaire menée en 2016**, avec un suivi sur un an, a confirmé l'efficacité de cette association thérapeutique dans le traitement de la pathologie. Ces résultats sont en cohérence avec les études antérieures de 2009, et les recherches récentes avec des suivis prolongés renforcent les conclusions sur l'efficacité et la sécurité de cette stratégie thérapeutique.⁽¹⁴¹⁾

Ces études mettent en évidence l'efficacité de l'association clindamycine-rifampicine par voie orale dans le traitement des formes sévères d'hidradénite suppurée. Après 10 semaines de traitement, les patients ont présenté une réduction notable de l'activité de la maladie, accompagnée d'une amélioration significative des symptômes tels que la douleur et la suppuration. Bien que ces études ne soient pas comparatives avec d'autres options thérapeutiques, leurs résultats renforcent la position de cette association comme traitement de première intention pour les formes sévères d'hidradénite suppurée.

2.3. Problématique soulevée par les différentes études

Ces différentes études menées sur l'association clindamycine-rifampicine mettent en lumière un paradoxe.

L'association de la clindamycine avec un inducteur entraîne une modification significative de ses paramètres pharmacocinétiques, se traduisant par une baisse drastique de ses concentrations plasmatiques et de l'aire sous la courbe à des niveaux infrathérapeutiques. Malgré cette interaction pharmacocinétique, les données cliniques démontrent que l'efficacité de l'association demeure comparable à d'autres combinaisons sans interactions similaires. Ces résultats affirment l'efficacité de l'association dans le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) et de l'hidradénite suppurée, et ce malgré la théorie allant à l'encontre de ces observations.

Ainsi, malgré la présence d'un inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine, la clindamycine semble conserver son efficacité clinique. Ce constat suggère que ce profil d'interaction pourrait

s'étendre à d'autres inducteurs enzymatiques, bien que des études complémentaires soient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Il est donc essentiel d'envisager des mécanismes compensatoires sous-jacents qui pourraient expliquer cette efficacité maintenue, tels qu'une distribution tissulaire favorable, des interactions intracellulaires ou encore des effets immunomodulateurs. Toutefois, la variabilité interindividuelle de l'induction enzymatique impose un suivi des concentrations plasmatiques de la clindamycine et de son efficacité, ainsi qu'un ajustement posologique afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de minimiser les risques d'échec.

C- Hypothèses et pistes de réflexion

Les différentes observations issues des études portant sur l'association clindamycine-rifampicine suggèrent que, malgré la présence d'un inducteur enzymatique puissant, la clindamycine ou, du moins, l'association avec la rifampicine conserve une efficacité clinique. Ce constat soulève une question : comment expliquer ce maintien d'efficacité, alors que théoriquement, compte tenu de l'interaction et de la diminution de la concentration, l'efficacité devrait être grandement réduite.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce paradoxe. Certaines de ces hypothèses sont spécifiques au contexte de l'association clindamycine-rifampicine, tandis que d'autres peuvent s'appliquer à l'utilisation de la clindamycine avec d'autres inducteurs enzymatiques.

Ainsi, l'analyse de ces différents mécanismes permettra d'apporter un éclairage sur les raisons possibles du maintien de l'efficacité de la clindamycine en présence d'un inducteur enzymatique et d'ouvrir des perspectives pour optimiser son utilisation clinique dans des situations similaires.

Bien que la littérature se concentre principalement sur l'interaction avec les inducteurs, il est également important de considérer brièvement les effets potentiels des inhibiteurs du CYP3A4, qui pourraient, dans certains cas, modifier la sécurité de la clindamycine par une accumulation de la molécule.

1. Hypothèses liées au contexte de l'association clindamycine-rifampicine

Dans le cadre de l'association avec la rifampicine, il est légitime de se demander si l'efficacité clinique du traitement repose **uniquement sur l'activité de la rifampicine**, la clindamycine étant potentiellement présente à des concentrations insuffisantes pour exercer son effet.

À l'inverse, certains suggèrent que l'efficacité du traitement repose sur une synergie ou une additivité entre les deux molécules, ce qui justifie d'ailleurs leur association.

Cette synergie s'expliquerait par **la complémentarité de leur mécanisme d'action**, qui ciblent différentes étapes de la synthèse des protéines bactériennes : la rifampicine inhibe la transcription de l'ADN bactérien en ARN en se liant à l'ARN polymérase(123), tandis que la clindamycine bloque la traduction de l'ARN messager en protéines en interrompant l'élongation des chaînes protéiques au niveau du ribosome. (13) Ces deux actions, ciblant des étapes distinctes mais complémentaires, contribueraient à l'effet synergique observé.(126)

Dans une étude **J.L Ho et al.** ont évalué l'efficacité de la combinaison de **clindamycine** en association avec la **rifampicine, la vancomycine et l'oxacilline** contre des souches de *Staphylococcus aureus*. L'effet de l'antibiotique a été basé sur la **réduction des unités** formant des colonies via de Time Kill Curve. Les tests ont été réalisés sur 15 isolats bactériens issus d'échantillons cliniques.

Concernant **l'association clindamycine-rifampicine**, une **synergie** a été observée dans **5 des 15 isolats** après 24 heures d'exposition.

Dans les **10 autres isolats** où l'effet de la combinaison a été jugé **indifférent**, l'association des deux antibiotiques a tout de même amélioré la réduction des bactéries d'un facteur 10.

L'efficacité de la combinaison a été mesurée par la moyenne géométrique logarithmique (log GM) de la **réduction** des unités formant des colonies (CFUs) après 24 heures. Plus la log GM est basse, plus la réduction en bactéries est importante. La réduction moyenne était de **2,8** pour la combinaison, contre **4,1** pour la clindamycine seule, **4,2 log GM** pour la rifampicine seule, **et 8,8** pour le contrôle sans antibiotique.

En revanche, l'association clindamycine-vancomycine a montré un **antagonisme** dans 7 des 15 isolats, où l'effet combiné était inférieur à celui des antibiotiques utilisés séparément. La réduction des CFUs après 24 heures était de 4,3 pour l'association, contre 4,1 pour la vancomycine seule et 5,5 pour la clindamycine seule, ce qui indique une efficacité similaire, mais légèrement réduite en présence des deux antibiotiques. Enfin, l'association clindamycine-oxacilline a également montré des résultats moins bons, avec un **antagonisme** dans 6 des 13 isolats sensibles à l'oxacilline. Bien que la synergie ait été observée dans les isolats résistants à l'oxacilline, l'association a tout de même entraîné une réduction des CFUs inférieure à celle observée avec la combinaison clindamycine-rifampicine ou la vancomycine seule.(142)

Une étude portant sur les staphylocoques à coagulase négative, reposant sur des principes méthodologiques similaires, a également confirmé ces observations in vitro ainsi qu'un impact significatif sur l'émergence de résistance.(143)

Une autre étude, menée à la fois sur des modèles **in vitro et in vivo**, permet de confirmer **l'activité synergique ou additive** observée in vitro. Deux combinaisons d'antibiotiques ont été testées sur deux souches de *Staphylococcus aureus* (une souche de référence et une souche résistante à la méticilline) en utilisant la méthode du damier et des souris infectées pour le modèle in vitro. La combinaison de cloxacilline-nétilmicine a montré un effet synergique contre la souche de référence tant in vitro qu'in vivo, tandis que la synergie n'a pas été observée in vitro que contre la souche résistante à la méticilline. La combinaison de clindamycine et de rifampicine a montré une activité synergique ou indifférente contre les deux souches in vitro et au jour 0 des expériences in vivo. Cependant, au jour 2 de l'infection, cette association a révélé un effet bactéricide synergique significativement plus marqué que la combinaison cloxacilline-nétilmicine. Cette étude confirme donc l'effet synergique de l'association clindamycine-rifampicine.(144)

Une étude réalisée sur des rats infectés dans la cavité médullaire tibiale a également démontré la supériorité de l'association, avec une réduction du nombre d'unités formant des colonies et une stérilisation osseuse plus efficace par rapport à l'utilisation des molécules seules.(145)

Ces études suggèrent que l'association clindamycine-rifampicine, bien qu'elle ne réponde pas à la définition classique de la synergie, présente une activité bénéfique même en l'absence de synergie complète. Elle met en évidence une réduction plus marquée des bactéries par rapport à l'utilisation individuelle de chaque antibiotique, suggérant ainsi une efficacité accrue de cette combinaison dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus*.

2. Hypothèses sur le maintien de l'efficacité de la clindamycine en présence d'inducteurs du CYP3A4

Lors de l'association de la clindamycine avec un inducteur du CYP3A4, une hypermétabolisation du médicament est observée, entraînant une diminution significative de ses concentrations plasmatiques en raison de l'accélération de son métabolisme. Cette situation conduit à une augmentation de la production de ses métabolites et à des niveaux de clindamycine potentiellement inférieurs à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Dans ce contexte, plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer le maintien de son efficacité clinique.

2.1. Activité des métabolites

Les métabolites principaux de la clindamycine, le **sulfoxyde de clindamycine** (>90% des métabolites produits) et le **N-déméthylclindamycine** (< 10% des métabolites) sont bioactifs (30) Sous l'effet de l'induction enzymatique provoquée par un inducteur du CYP 3A4, la production de ces métabolites est augmentée, ce qui pourrait compenser les concentrations réduites de la molécule mère et maintenir une efficacité antimicrobienne suffisante.

Dans une étude menée en **2023 par Van de Sijpe et al.**, l'activité in vitro des principaux métabolites de la clindamycine a été évaluée sur des isolats de *Staphylococcus aureus* et de staphylocoques à coagulase négative, issus de divers échantillons cliniques.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du sulfoxyde de clindamycine étaient en moyenne deux dilutions plus élevées que celles de la clindamycine. Pour 55 % et 45 % des isolats sensibles, les CMI étaient respectivement de 1 mg/L et 2 mg/L.

Les CMI de la N-déméthylclindamycine étaient comparables à celles de la clindamycine, avec des valeurs de 0,06 mg/L, 0,125 mg/L et 0,25 mg/L pour 9 %, 51 %, et 40 % des isolats sensibles.

Dans les isolats résistants à la clindamycine, les CMI des deux métabolites étaient toutes supérieures à 5 mg/L, similaires aux valeurs observées pour la clindamycine.

Ces données mettent en évidence une activité antimicrobienne significative des deux métabolites sur les souches sensibles, appuyant leur contribution potentielle à l'activité antimicrobienne globale de la clindamycine.(146)

Les déterminations des CMI de la clindamycine sont réalisées in vitro et ne prennent en compte que l'activité de la molécule mère. Cependant in vivo, il faudrait prendre en compte l'activité des métabolites qui contribue à l'activité antimicrobienne globale de la clindamycine notamment dans un contexte d'interaction pharmacocinétique avec un inducteurs.

Ces résultats soulignent l'importance d'intégrer l'impact combiné de la molécule mère et de ses métabolites dans les évaluations pharmacodynamiques. Une telle approche permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action des associations antibiotiques, notamment dans des contextes d'interactions pharmacocinétiques. Cette étude met également en évidence la nécessité d'une évaluation approfondie et de recherches complémentaires avant de rejeter une association médicamenteuse, en tenant compte de tous les facteurs susceptibles de contribuer à son efficacité globale.

2.2. Effet de concentrations sous-inhibitrices de clindamycine

Bien que l'association avec un inducteur enzymatique modéré à puissant entraîne une diminution importante des concentrations de clindamycine, il est envisageable qu'elle conserve une certaine efficacité, notamment grâce à l'augmentation de ses métabolites actifs. Par ailleurs, il est également possible que de faibles concentrations de clindamycine maintiennent un effet, en particulier sur les facteurs de virulence.

2.2.1. *Effet sur les biofilms*

Les **biofilms** sont des communautés structurées de micro-organismes organisés de manière ordonnée, vivant au sein d'une matrice de **substances polymères extracellulaires (EPS)** qu'ils produisent eux-mêmes. Ces EPS permettent aux micro-organismes d'adhérer les uns aux autres et de s'attacher à des surfaces vivantes (tissus lésés) ou non vivantes (prothèse). À l'intérieur du biofilm, les cellules présentent un **métabolisme modifié** qui leur confère une **résistance accrue** aux traitements antimicrobiens, contribuant ainsi à la persistance des infections, à l'échec thérapeutique et aux rechutes, notamment dans des pathologies comme les infections ostéo-articulaires et l'hidradénite suppurée.(147–149)

La clindamycine a démontré des propriétés antibiofilms dans plusieurs études, bien que ses effets soient fortement influencés par le contexte clinique et les caractéristiques des souches bactériennes.(17)

Dans un modèle in vivo d'endocardite infectieuse causée par des *Streptococcus viridans* fortement producteurs de glycocalyx, l'administration sous-cutanée de clindamycine à **30 mg/kg/jour** a permis de réduire significativement la matrice glycocalyx observée par microscopie électronique. Comparée à d'autres traitements comme la pénicilline, la clindamycine s'est montrée plus efficace pour désorganiser la structure biofilmique, facilitant ainsi l'accès des antimicrobiens aux bactéries incluses dans ces structures. (150)

On peut supposer que la clindamycine conserve cette capacité même à des concentrations infrathérapeutiques, contribuant ainsi à réduire la résistance des bactéries incluses dans ces structures et à faciliter l'accès aux métabolites bioactifs.

Une étude réalisée en 2016 a étudié les effets des concentrations subinhibitrices de la clindamycine plus faibles (**comprises entre 0,03 et 0,06 mg/L**) sur diverses souches de *Staphylococcus aureus*, incluant la souche communautaire USA300LAC (résistante à la méticilline), ses mutants isogéniques, ainsi que des isolats cliniques.

Ces faibles concentrations ont entraîné des **modifications significatives de la matrice du biofilm**, notamment une augmentation de l'ADN environnemental (eADN), un composant essentiel de la matrice qui peut contribuer à renforcer la masse et la stabilité du biofilm ainsi qu'une modulation du facteur d'adhésion. De plus, ces conditions déclenchent une **réponse transcriptionnelle** de stress médiée par le facteur sigma B (σB). Ce dernier régule plusieurs gènes associés au biofilm, tels que *atlA* (autolysine), *fmbA* (adhésine fibronectine) et *agrA* (composant du système *agr* de régulation) et PSM (phenol-soluble modulin), ce qui aboutit à **la formation de biofilms plus compacts et plus stables** avec une probable interaction entre les composés de la matrice renforcée.

Cependant, les réponses observées varient selon les isolats. Pour certaines souches de SARM, telles que USA300LAC, la présence de ces faibles concentrations de clindamycine stimule fortement la formation de biofilm, renforçant leur pathogénicité et leur adaptabilité. En revanche, sur certains isolats sensibles à la clindamycine, notamment ceux non associés à du matériel étranger, une diminution de la formation de biofilm a été constatée, suggérant un effet thérapeutique dans certains contextes. Pour les isolats issus de prothèses infectées, une légère induction de la matrice a été relevée, suggérant un effet plus limité dans ces contextes.(151)

Cette étude met en évidence que les concentrations sous-inhibitrices de clindamycine modulent la formation de biofilms de *Staphylococcus aureus*, avec des réponses variables en fonction des caractéristiques génétiques des souches et du contexte clinique. Si certaines souches présentent une diminution de la formation de biofilm, **la tendance générale montre un renforcement de la matrice des biofilms**, notamment par l'induction transcriptionnelle médiée par le facteur σB . Ce mécanisme favorise la production accrue de composants matriciels tels que l'eADN, les protéines et les peptides de surface, consolidant ainsi la structure et la résilience des biofilms.

Une étude semblable menée sur des souches de *S.epidermidis* résistant à la méticilline (MRSE). Dans cette étude, il a été démontré que la clindamycine, à des concentrations sous-inhibitrices, **favorise la formation de biofilm**. L'exposition à ces concentrations a entraîné une augmentation significative de la production de biofilm, avec une augmentation de sa densité. Par ailleurs, l'expression de gènes associés au biofilm, tels que *icaA* et *atlE*, ont significativement augmenté.(152)

Ces observations suggèrent que les concentrations sous-inhibitrices de clindamycine, susceptibles de se produire en clinique lors d'une diminution des niveaux plasmatiques induite par l'interaction avec un inducteur enzymatique puissant, ne semblent pas suffisantes pour

maintenir une activité antibiofilm efficace au contraire elle semble favoriser le développement de ce mécanisme de résistance.

Enfin, il est plausible que les métabolites actifs de la clindamycine jouent un rôle clé dans l'efficacité observée *in vivo*, en maintenant une activité sur les biofilms. Cette hypothèse pourrait expliquer la synergie clinique entre la clindamycine et la rifampicine, malgré les effets théoriques moins favorables observés *in vitro*.

2.2.2. Effet sur les facteurs de virulence : exemple de *S.aureus*

La pathogénicité de *Staphylococcus aureus* repose sur de nombreux facteurs de virulence qui lui permettent de s'adapter à son environnement. Ces facteurs incluent **la production de biofilms, la sécrétion de toxines et d'exoprotéines**. Plusieurs études se sont intéressées aux effets de concentrations sous-inhibitrices de clindamycine sur ces facteurs de virulence. (153)

L'α-hémolysine, une cytotoxine codée par le gène *hla*, est un facteur de virulence majeur de *S. aureus*. Cette cytotoxine forme des pores dans les membranes des cellules épithéliales, endothéliales, macrophages et neutrophiles, provoquant leur lyse. En conséquence, elle entraîne des dommages tissulaires, une altération de la réponse immunitaire et favorise la dissémination bactérienne. L'α-hémolysine joue un rôle central dans la pathogénèse des infections à *S. aureus*, allant des infections cutanées superficielles aux infections invasives graves telles que les endocardites et les septicémies. (153–155)

Des études, notamment celles de **Herbert et al. et Ohlsen et al.**, ont montré qu'à des concentrations sous-inhibitrices (comprises entre 0,02 mg/L et 0,0625 mg/L, soit environ ¼ de la CMI), la clindamycine entraîne **une inhibition quasi complète de la transcription du gène *hla*** et de la production de l'α-hémolysine. (156,157)

La protéine A, codée par le gène *spa*, constitue un important facteur d'échappement immunitaire pour *S. aureus*. Cette protéine se lie à la fraction Fc des immunoglobulines, empêchant ainsi l'opsonisation et la phagocytose des bactéries par les cellules immunitaires. Elle peut également activer de façon non spécifique les lymphocytes B, masquant les autres antigènes bactériens.(158) **L'étude de Herbert** a mis en évidence que des concentrations sous-inhibitrices de clindamycine inhibent la **transcription du gène *spa***, réduisant la production de cette protéine et améliorant ainsi la reconnaissance bactérienne par le système immunitaire.(156)

Une autre exoprotéine influencée par la clindamycine est la **sérine protéase staphylococcique V8**, codée par le gène *spr*. Cette enzyme cible les protéines de l'hôte, dégrade les médiateurs pro-inflammatoires et contribue à la modulation de la réponse immunitaire.(159) **Les travaux de Herbert** ont montré que la transcription de *spr* est également inhibée par des concentrations sous-inhibitrices de clindamycine, diminuant ainsi l'impact de cette protéase sur les défenses de l'hôte.(156)

La **nucléase Nuc1** est un autre mécanisme d'échappement immunitaire de *S.aureus*. Elle permet à la bactérie de dégrader les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET).

Dans une étude de **Schilcher de 2014**, des NET ont été incubés en présence de surnageants bactériens cultivés en présence de concentrations sous inhibitrices de clindamycine (0,03 mg/mL). Une dégradation des NET **significativement réduite** a été observée par rapport au témoin. L'exposition à la clindamycine a entraîné une diminution **d'environ 7 fois du transcrit nuc1** par rapport au témoin. (160). Cette inhibition de l'activité nucléase de *S.aureus* par la clindamycine se traduit par une augmentation de son élimination par les neutrophiles.

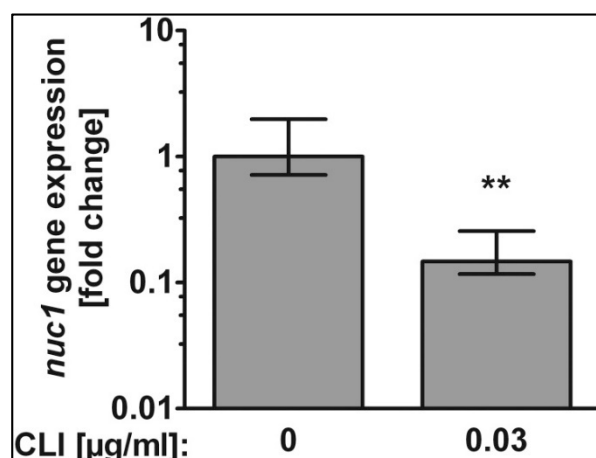


Figure 14 : : expression de *nuc1* en absence et en présence de clindamycine à une concentration de 0,03 mg/L d'après Schilcher, 2014(160)

La **toxine du syndrome de choc toxique 1 (TSST-1)**, codée par le gène *tst*, est un superantigène responsable de syndromes inflammatoires systémiques graves. (161) .Dans une étude de **1984, Schlievert et Kelly** avaient montré que la clindamycine, à des concentrations n'affectant pas la croissance bactérienne, pouvait inhiber la production de cette toxine. Ces observations ont été corroborées par l'étude de Herbert et al., qui a démontré qu'une concentration de clindamycine à **0,02 mg/L diminue de manière significative la transcription de *tst* et la production de TSST-1**.(162)

La **leucocidine de Panton-Valentine (PVL)** est une toxine porogène aux propriétés cytolytiques impliquée dans des infections graves de la peau et des tissus mous, les pneumonies nécrosantes et les ostéomyélites récurrentes. (161) Selon l'étude de **Dumitrescu et al.**, des concentrations sous-inhibitrices de clindamycine (variant de 0,5 à 0,125 fois la CMI) entraînent une réduction significative de l'expression et de la production de cette toxine. Dès 1/8 de la CMI, une diminution significative est observée, allant jusqu'à une quasi-disparition à 1/2 de la CMI.(163)

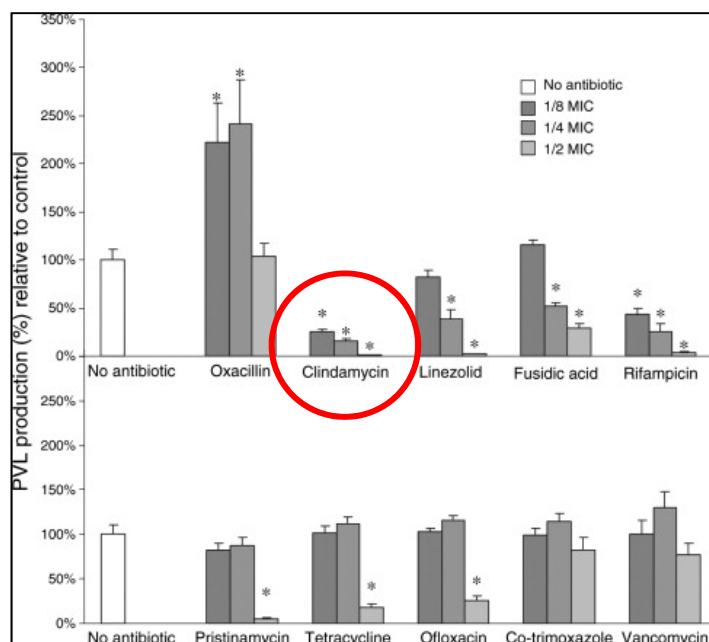


Figure 15 : effet de concentrations sous-inhibitrices de différents antibiotique sur production de PVL par *S.aureus* d'après Dumistrescu 2008 (163)

L'expression des facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* est régulé par un réseau complexe comprenant des protéines de liaison à l'ADN et des systèmes de régulation à deux composants, tels que *agr* et *saeRS*. Ces systèmes agissent comme des mécanismes de transduction de signal permettant à la bactérie de détecter et de s'adapter aux changements de son environnement et aux signaux de stress.(164) Le principal mécanisme proposé pour expliquer ces effets repose sur l'action de la clindamycine sur la sous-unité 50S du ribosome, inhibant ainsi la traduction de ces protéines essentielles à la régulation de la transcription des exoprotéines. Des études ont suggéré une interaction avec le système régulateur *saeRS*, qui contrôle positivement la synthèse de nombreuses exoprotéines. Cependant, la clindamycine ne semble pas affecter les systèmes de régulation tels que *agr* (accessory gene regulator) et *sar* (staphylococcal accessory regulator), ce qui suggère une action plus spécifique sur certains gènes.(153,156)

Bien que la clindamycine inhibe efficacement la transcription de plusieurs facteurs de virulence, elle semble également stimuler légèrement la transcription d'autres protéines, comme une coagulase et une protéine de liaison à la fibronectine B.(156)

En conclusion, des concentrations sous-inhibitrices de clindamycine, comme celles pouvant être retrouvées en cas d'association avec un inducteur, exercent des effets significatifs sur plusieurs facteurs de virulence majeurs de *Staphylococcus aureus*, réduisant ainsi sa pathogénicité. Dans le cadre l'association avec la rifampicine, cet effet pourrait maintenir un effet de la clindamycine, en limitant la virulence bactérienne tout en potentialisant les propriétés bactéricides de la rifampicine. Ce rôle adjuvant pourrait en partie expliqué l'efficacité de la clindamycine dans ce contexte pharmacocinétique. Cependant, la complexité des mécanismes impliqués, notamment la modulation différentielle de certains facteurs de virulence, nécessite des études supplémentaires pour mieux comprendre ces mécanismes et optimiser leur utilisation dans le cadre d'infections complexes.

2.2.3. Effet sur l'opsonisation et la phagocytose

Plusieurs études ont montré que des concentrations sous-inhibitrices de clindamycine amélioraient significativement l'opsonisation et la phagocytose des cellules bactérienne.

Dans une étude de 1987, **Veringa et al.** ont montré que des concentrations subinhibitrices **augmentaient la phagocytose de *S. aureus***, à la fois dépendante du complément et des anticorps. Lorsque les concentrations d'opsonines (complément et anticorps) étaient faibles, comme dans un sérum à 1 % ou lorsque le temps d'opsonisation était court (par exemple, 1 minute), les *S. aureus* traités par la clindamycine fixaient le complément et les anticorps plus efficacement que les souches témoins.(165)

De même, **Milatovic et al.** ont observé que des *staphylocoques* traités avec un tiers de la concentration minimale inhibitrice de clindamycine **étaient opsonisés plus rapidement que les bactéries non traitées**. La concentration de sérum nécessaire pour une opsonisation suffisante était plus faible pour les bactéries traitées à la clindamycine. Ils ont également démontré que le complément était consommé beaucoup plus rapidement et que la fixation de C3b à la surface bactérienne était plus rapide lorsque les staphylocoques avaient été préincubés avec de la clindamycine. Cependant la quantité in fine de complément fixé aux cellules était identique entre celles traitées pas des concentrations sous inhibitrice de clindamycine et les témoins ce qui impliquait que la clindamycine n'augmentait pas le nombre de site de liaison au complément. (166)

Cette amélioration de la **fixation du complément** est attribuée à une **modification structurale de *S. aureus*** sous l'effet de la clindamycine, notamment un épaissement de la paroi bactérienne, ce qui facilite l'ancrage du complément à ces sites de liaison. L'amélioration de la phagocytose par les anticorps semble quant à elle être liée à la réduction de la **protéine A**, qui interfère avec ce mécanisme.(165,166)

Dans une étude similaire a été menée sur des souches de *S.pyogenes*. Des souches de *S.pyogenes* positive à la **protéine M** ont été cultivées avec des concentrations sous inhibitrices de clindamycine. La protéine M forme des structures filamenteuses à la surface des bactéries, permettant son adhésion aux cellules de l'hôte et un échappement au système de reconnaissance immunitaire. (167)Une amélioration significative de l'opsonisation, de la phagocytose et de la destruction bactérienne a été observée. Comme pour *S. aureus*, les cellules cultivées en présence de clindamycine **fixaient mieux le complément**. Les observations microscopiques ont révélé que la surface de ces cellules n'était pas recouverte des filaments caractéristiques de la protéine M, ce qui a permis une meilleure reconnaissance par le système immunitaire.(168)

La clindamycine, à des doses sous-inhibitrices, semble améliorer donc la reconnaissance et la destruction des cellules bactériennes par le système immunitaire grâce à plusieurs mécanismes. Elle agit notamment en inhibant certaines protéines bloquant l'opsonisation, ou en modifiant la structure des cellules bactériennes, facilitant ainsi la fixation du complément.

2.3. Impact de la voie d'administration

Une autre hypothèse porte sur l'influence de la voie d'administration. En contournant le premier passage hépatique, il serait possible de ralentir et de réduire le métabolisme de la clindamycine, permettant ainsi de maintenir des concentrations plasmatiques suffisantes pour assurer son efficacité.

Dans une étude de **2021**, **Zeller et al.** ont cherché à mettre en évidence l'impact de la voie d'administration sur l'interaction pharmacocinétique entre la clindamycine et la rifampicine en comparant l'administration par perfusion intraveineuse continue (IV) vers par voie orale (VO). Les concentrations sériques à l'état d'équilibre (C_{se}) et les aires sous la courbe (ASC) ont été mesurées, montrant que l'effet inducteur de la rifampicine sur la clairance de la clindamycine était bien plus prononcé par voie orale. Sous perfusion continue, la rifampicine réduisait la concentration médiane de la clindamycine d'un facteur **2,68**, tandis qu'elle diminuait cette concentration d'un facteur **18,8** par voie orale. Le ratio R_f (effet VO vs IV) était de **7**, indiquant une interaction pharmacocinétique sept fois plus importante avec l'administration orale.

L'analyse des ASC a également confirmé cette tendance. Pour la voie orale, l'ASC médiane sous monothérapie était **37,7 mg·h/L**, contre seulement **3,1 mg·h/L** en association avec la rifampicine, soit une diminution d'un facteur **12**. Cette interaction plus marquée en VO s'explique par une induction plus importante du CYP3A4 dans le métabolisme de la clindamycine. Cependant, sous perfusion continue, les concentrations médianes de la clindamycine restaient supérieures aux cibles pharmacodynamiques nécessaires, même en présence de rifampicine, garantissant une efficacité thérapeutique suffisante. L'étude a également révélé une grande variabilité interindividuelle dans l'intensité de l'induction métabolique, soulignant l'importance d'un suivi individualisé des concentrations plasmatiques, notamment lors de la transition IV-VO.

Ces résultats indiquent que l'effet inducteur est plus maîtrisé sous perfusion continue, rendant cette approche préférable lorsque des concentrations soutenues de clindamycine sont essentielles.(116)

3. Hypothèses sur les interactions de la clindamycine avec les inhibiteurs du CYP3A4 : Risques d'accumulation et d'effets indésirables

Les interactions de la clindamycine avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 **restent encore inexplorées**, soulevant plusieurs interrogations quant à leurs implications cliniques. L'une des hypothèses envisage que l'inhibition du CYP3A4 pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clindamycine, prolongeant ainsi sa demi-vie et favorisant son accumulation. Cette accumulation pourrait exposer les patients à un risque accru d'effets indésirables, tels que la colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile*. Il serait également pertinent d'examiner les co-médications des patients ayant présenté une colite à *Clostridioides difficile* sous clindamycine, afin de déterminer si une corrélation existe entre l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 et une augmentation de la fréquence de cet effet indésirable. Cette approche pourrait permettre de mettre en évidence un lien potentiel, jusqu'à présent non exploré, entre les interactions entre la clindamycine et les inhibiteurs du CYP 3A4 et la survenue de colite, un phénomène qui n'a peut-être pas été pris en compte dans les études précédentes. De plus, l'association de la clindamycine avec un inhibiteur pourrait potentiellement permettre de réduire la posologie de la clindamycine, ce qui pourrait être particulièrement intéressant dans le cadre de traitements prolongés, en minimisant le risque d'effets indésirables tout en maintenant l'efficacité thérapeutique. À ce jour, aucune étude spécifique ne s'est intéressée à ces interactions, et les bases de données ainsi que les articles disponibles se fondent principalement sur des considérations théoriques et sur le profil

métabolique connu de la clindamycine. Il serait donc essentiel d'explorer ces interactions afin d'évaluer leur impact clinique et d'adapter les recommandations de prescription pour garantir un usage sûr et efficace de la clindamycine. (29,113)

4. Conclusion

Malgré une interaction pharmacocinétique significative entraînant une diminution importante des concentrations plasmatiques de clindamycine, son association avec la rifampicine conserve une efficacité clinique. Ce constat ouvre la voie à plusieurs hypothèses visant à expliquer le maintien de l'activité de la clindamycine en présence d'un inducteur enzymatique du CYP3A4.

Un facteur clé pourrait résider dans la formation accrue des métabolites bioactifs de la clindamycine sous l'effet de l'induction enzymatique. Ces métabolites conservent une activité antimicrobienne significative qui pourrait compenser la baisse des concentrations plasmatiques de la molécule mère. Une quantification précise de ces métabolites et une meilleure compréhension de leur contribution *in vivo* permettraient d'évaluer leur véritable rôle dans l'efficacité clinique de la clindamycine en conditions d'induction enzymatique.

Par ailleurs, la clindamycine semble conserver une activité, même à des concentrations subinhibitrices retrouvées en contexte d'induction enzymatique, en agissant sur les facteurs de virulence des pathogènes. Cette activité antivirulence, qui diminue la pathogénicité bactérienne tout en facilitant leur élimination par le système immunitaire, pourrait contribuer de manière significative à l'efficacité thérapeutique de l'association avec des inducteurs.

Les interactions de la clindamycine avec les inhibiteurs du CYP3A4 méritent une attention particulière, car elles pourraient entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques. Cela pourrait accroître le risque d'effets indésirables, notamment la colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile*. Il serait donc pertinent d'examiner un éventuel lien entre l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 et l'augmentation de cet effet indésirable.

Par ailleurs, l'association de la clindamycine avec un inhibiteur du CYP3A4 pourrait permettre une réduction de la posologie dans les traitements prolongés, limitant ainsi les effets secondaires tout en assurant une efficacité optimale.

Il apparaît donc essentiel de poursuivre les recherches afin d'approfondir la compréhension des mécanismes sous-jacents à l'efficacité de la clindamycine en présence d'inducteurs et d'inhibiteurs enzymatiques. Cela contribuerait à une optimisation des stratégies thérapeutiques, garantissant un usage rationnel et de la clindamycine dans le traitement des infections complexes.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR : **Mme MAZZOCCHI Juliette**

La clindamycine, antibiotique de la famille des lincosamides, est utilisée depuis les années 1960 pour traiter des infections sévères, notamment celles affectant la peau, les tissus mous et les os. Elle possède un large spectre antibactérien, incluant une efficacité notable contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), ce qui en fait un antibiotique essentiel en pratique clinique.

Cependant, son métabolisme quasi-exclusif par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) l'expose à des interactions pharmacocinétiques importantes avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Ces interactions peuvent altérer son efficacité thérapeutique ou augmenter le risque de toxicité, constituant ainsi un enjeu dans la prise en charge des infections complexes et chez les patients polymédiqués.

Malgré plus de 60 ans d'utilisation clinique, ce n'est que récemment que les interactions liées au métabolisme de la clindamycine ont suscité un intérêt. Ce constat contraste avec d'autres molécules métabolisées majoritairement par le CYP3A4, pour lesquelles les interactions sont systématiquement répertoriées. De plus, l'absence de positionnement des sociétés savantes sur ces interactions témoigne d'une lacune dans la prise en compte de cette problématique.

Nous avons conduit une revue narrative de la littérature et des bases de données officielles sur les interactions médicamenteuses impliquant le CYP3A4 pour la clindamycine.

L'analyse des sources d'information de pratique courante, tels que le Vidal, le thésaurus des interactions de l'ANSM et Thériaque, révèle des lacunes significatives quant à la prise en compte des interactions de la clindamycine avec les modulateurs du CYP3A4. Par contraste, des outils plus spécialisés, comme DDI Predictor, mettent en évidence l'impact potentiel de ces interactions sur les concentrations plasmatiques de la clindamycine et recense près d'une centaine d'interaction. Cette divergence expose potentiellement les patients à des risques, renforçant la nécessité d'une harmonisation des connaissances et des pratiques.

La littérature scientifique, limitée, se concentre principalement sur l'interaction entre la clindamycine et la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4. Les études montrent une diminution marquée des concentrations plasmatiques de clindamycine à des niveaux infrathérapeutiques en présence de l'inducteur, sans pour autant compromettre l'efficacité clinique de l'association. Cette observation suggère l'existence de mécanismes compensatoires, liés à l'activité antibactérienne de ses métabolites, à l'effet des concentrations sous inhibitrices de clindamycine sur les facteurs de virulence de pathogènes tels que *S. aureus*.

En revanche, les interactions de la clindamycine avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4, prédites par les modèles pharmacologiques, restent inexplorées cliniquement. Ce manque de données interroge sur le risque de surdosage de la molécule, pouvant entraîner des effets indésirables, notamment la colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile*. Il serait donc pertinent de déterminer dans quelle mesure l'association

avec des inhibiteurs enzymatiques aggrave la survenue de cet effet indésirable, afin d'ajuster les recommandations de prescription et de mieux prévenir les risques pour les patients.

Cette thèse met en évidence plusieurs enjeux et problématiques. D'une part, le manque de données sur les interactions pharmacocinétiques de la clindamycine et leur faible intégration dans les ressources utilisées en pratique limitent l'optimisation de son utilisation, notamment chez les patients polymédiqués. De l'autre, la persistance de l'efficacité clinique de certaines associations malgré des interactions significatives révèle la complexité des mécanismes sous-jacents.

Dans un contexte où l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques est primordiale, il apparaît essentiel de poursuivre les recherches pour approfondir la compréhension des effets des modulateurs du CYP3A4 sur le profil d'efficacité et de sécurité de la clindamycine. Des recherches sur les métabolites bioactifs, l'administration en perfusion continue et les conséquences des inhibiteurs enzymatiques permettraient une meilleure maîtrise de son usage. Cela contribuerait à sécuriser et à optimiser son emploi thérapeutique, évitant ainsi l'exclusion de certaines associations de l'arsenal thérapeutique, notamment dans la prise en charge des infections complexes et résistantes.

Le Président de la thèse,

Nom : GOUTELLE Sylvain

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

13 FEV. 2025

Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
P/O Le Directeur et par délégation
Le Directeur adjoint
Lars Petter JORDHEIM
Professeur C. DUSSART



ANNEXES

1. Annexe 1 : Tableau des interactions de la clindamycine avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP 3A4 d'après DDI Predictor

Interacteur	Posologie	Potentiel d'inhibition ou d'induction du CYP 3A4	AUC Ratio	5th percentil	95th percentil	Classement
Amiodarone	1200 mg/j	-0,42	1,71	1,14	2,58	Inhibiteur faible
Amlodipine	10 mg/j	-0,41	1,68	1,12	2,52	Inhibiteur faible
Apalutamide	240 mg/j	12,64	0,07	0,04	0,15	Inducteur puissant
Aprepitant	80 mg/j	-0,77	4,21	2,27	7,78	Inhibiteur modéré
Armodafinil	250 mg/j	0,52	0,66	0,46	0,96	Inducteur faible
Asciminib	80 mg/j	-0,24	1,31	0,95	1,82	Inhibiteur faible
Berotralstat	150mg/j	-0,62	2,59	1,54	4,37	Inhibiteur modéré
Bicalutamide	150 mg/j	-0,49	1,94	1,24	3,04	Inhibiteur faible
Bocéprévir	800 mg 3x/j	-0,87	7,21	3,65	14,22	Inhibiteur puissant
Bosentan	125-250 mg/j	1,5	0,4	0,24	0,67	Inducteur modéré
Bosentan	500-1000 mg/j	0,49	0,67	0,47	0,97	Inducteur faible
Brigatinib	180 mg/j	0,38	0,73	0,52	1,02	Inducteur faible
Carbamazépine	200-600 mg/j	3,5	0,22	0,12	0,42	Inducteur modéré
Casopitant	120 mg/j	-0,65	2,81	1,63	4,82	Inhibiteur modéré
Cenobamate	200 mg/j	2,87	0,26	0,14	0,47	Inducteur modéré
Ceritinib	450 mg/j	-0,9	9,17	4,56	18,46	Inhibiteur puissant
Ciclosporine	100 mg/j	-0,78	4,39	2,36	8,17	Inhibiteur modéré
Cilostazol	200 mg/j	-0,4	1,66	1,11	2,47	Inhibiteur faible

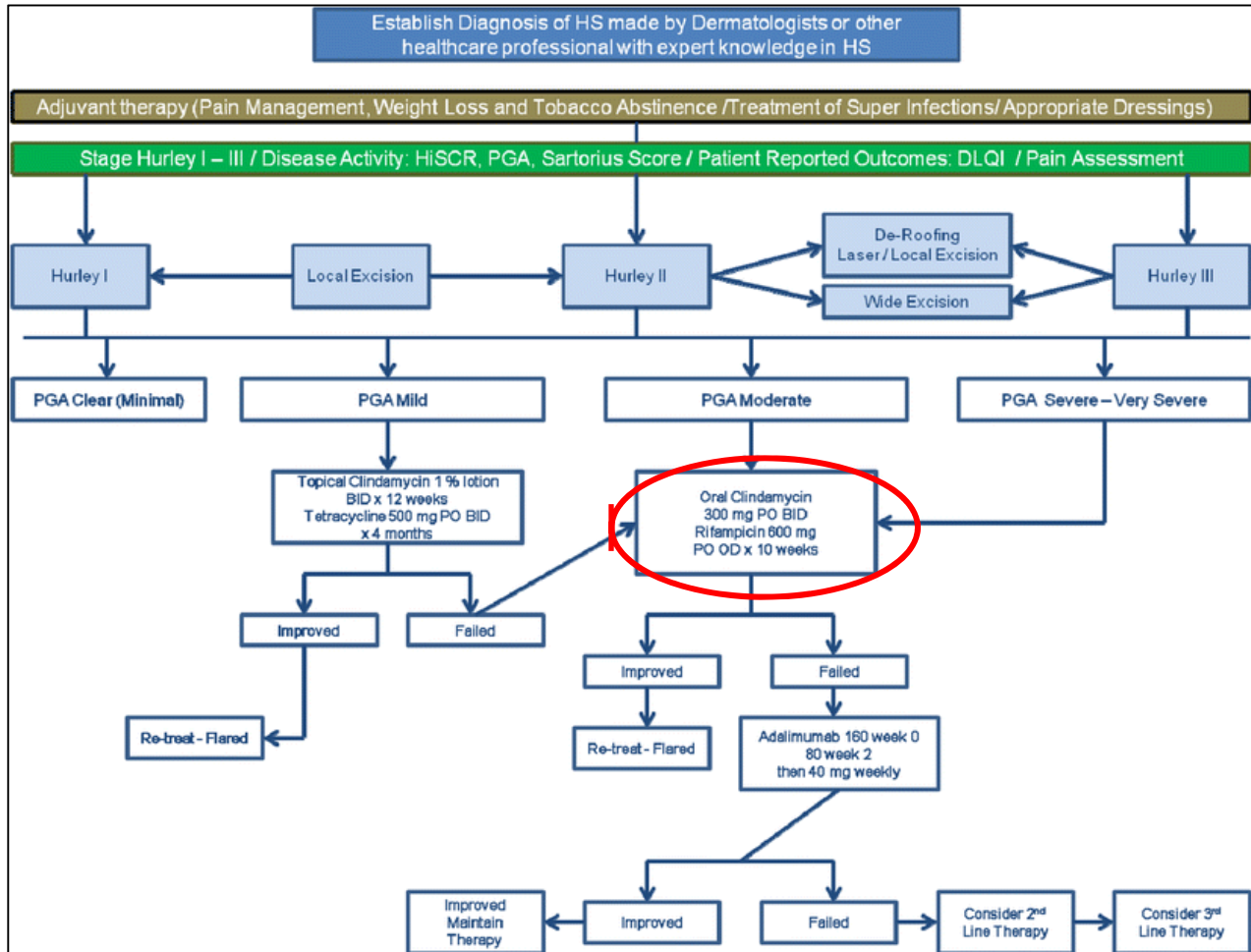
Ciprofloxacine	750-1500 mg/j	-0,62	2,59	1,54	4,37	Inhibiteur modéré
Clarithromycine	500-100 mg/j	-0,88	7,76	3,91	15,92	Inhibiteur puissant
Cobicistat	200 mg/j	-0,99	50,25	23,55	107,25	Inhibiteur puissant
Crizotinib	500 mg/j	-0,8	4,81	2,55	9,07	Inhibiteur modéré
Dabrafenib	300 mg/j	3,13	0,24	0,13	0,45	Inducteur modéré
Dapoxetine	60 mg/j	0,27	0,79	0,57	1,08	Inducteur faible
Daridorexant	50 mg/j	-0,33	1,49	1,03	2,14	Inhibiteur faible
Darolutamide	1200 mg/j	0,45	0,69	0,48	0,99	Inducteur faible
Dicloxacilline	3000 mg/j	0,94	0,52	0,33	0,81	Inducteur faible
Diltiazem	60-120 mg/j	-0,6	2,46	1,48	4,1	Inhibiteur modéré
Diltiazem	120-240 mg/j	-0,8	4,81	2,55	9,07	Inhibiteur modéré
dronedarone	800 mg/j	-0,4	1,66	1,11	2,47	Inhibiteur faible
efavirenz	600 mg	1,4	0,42	0,25	0,69	Inducteur modéré
Enzalutamide	160 mg/j	6,75	0,13	0,07	0,26	Inducteur puissant
Erythromycine	1000-2000 mg/j	-0,82	5,31	2,78	10,15	Inhibiteur puissant
Eslicarbazépine	800-1200 mg/j	1,03	0,5	0,31	0,78	Inducteur modéré
Etavirine	800 mg 2x/j	1,76	0,36	0,21	0,62	Inducteur modéré
Fedratinib	400 mg/j	-0,82	5,31	2,78	10,15	Inhibiteur puissant
Fluconazole	100 mg/j	-0,73	3,61	2,00	6,51	Inhibiteur modéré
Fluconazole	200 mg/j	-0,79	4,59	2,45	8,6	Inhibiteur modéré
Fluconazole	400mg/j	-0,85	6,31	3,24	12,29	Inhibiteur puissant
Fluoxétine	20-60 mg/j	-0,28	1,38	0,98	1,95	Inhibiteur faible
Fosamprenavir	100 mg 2x/j	-0,96	20,16	9,64	42,18	Inhibiteur puissant
Jus de pamplemousse		-0,93	12,61	6,15	25,87	Inhibiteur puissant

Idelalisib	300 mg/j	-0,89	8,41	4,21	16,81	Inhibiteur puissant
imatinib	400 mg/j	-0,7	3,26	1,84	5,77	Inhibiteur modéré
Isavuconazole	200 mg/j	-0,56	2,24	1,38	3,65	Inhibiteur modéré
Itraconazole	100-200 mg/j	-0,95	16,81	8,09	34,93	Inhibiteur puissant
Ivabradine	10 mg/j	-0,56	2,24	1,38	3,65	Inhibiteur modéré
Ivosidenib	500 mg/j	5,01	0,17	0,09	0,32	Inducteur puissant
Josamycine	2000 mg/j	-0,99	50,25	23,55	107,25	Inhibiteur puissant
Kétoconazole	200-400 mg/j	-0,98	33,56	15,83	71,14	Inhibiteur puissant
Lapatinib	1250 mg/j	-0,34	1,51	1,04	2,18	Inhibiteur faible
Lésinurad	400 mg/j	1,25	0,45	0,27	0,73	Inducteur modéré
Letemorvir	480 mg/j	-0,63	2,66	1,57	4,51	Inhibiteur modéré
Lomitapide	480 mg/j	-0,42	1,71	1,14	2,58	Inhibiteur faible
Lorafarnib	200 mg/j	-0,95	16,81	8,09	34,93	Inhibiteur puissant
Lopinavir	800 mg/j	-0,99	50,25	23,55	107,25	Inhibiteur puissant
Lorlatinib	150 mg/j	1,72	0,37	0,22	0,63	Inducteur modéré
Lumicaftor	800 mg/j	4,44	0,19	0,1	0,35	Inducteur puissant
Mibéfradil	50-100mg/j	-0,98	33,56	15,83	71,14	Inhibiteur puissant
Miconazole	125 mg	-0,51	2,02	1,28	3,19	Inhibiteur modéré
Mitotane	1-10g/j	14,5	0,07	0,03	0,13	Inducteur puissant
Modafinil	400 mg/j	1,25	0,45	0,27	0,73	Inducteur modéré
Nefazodone	400 mg/j	-0,85	6,31	3,24	12,29	Inhibiteur puissant
Nétupitant	300 mg/j	-0,71	3,37	1,89	6	Inhibiteur modéré

Nicardipine	30-100 mg/j	-0,72	3,48	1,94	6,24	Inhibiteur modéré
Oxcarzépine	900 mg/j	0,45	0,69	0,48	0,99	Inducteur faible
Palbociclib	125 mg/j	-0,42	1,71	1,14	2,58	Inhibiteur faible
Pentobarbital	100 mg/j	2,17	0,32	0,118	0,56	Inducteur modéré
Pexidartinib	800 mg/j	1,24	0,45	0,28	0,73	Inducteur modéré
Phénobarbital	100 mg/j	3,13	0,24	0,13	0,45	Inducteur modéré
Phénytoïne	300-400 mg/j	4,7	0,18	0,09	0,34	Inducteur puissant
Posaconazole	800 mg/j	-0,86	6,73	3,43	13,19	Inhibiteur puissant
Ranitidine	300-600 mg/j	-0,37	1,58	1,07	2,32	Inhibiteur faible
Ribociclib	600 mg/j	-0,89	8,41	4,21	16,81	Inhibiteur puissant
Rifabutine	300 mg/j	2,15	0,32	0,18	0,56	Inducteur modéré
Rifampicine	450-600 mg/j	7,7	0,12	0,06	0,23	Inducteur puissant
Rifampicine	1200 mg/j	16,5	0,06	0,03	0,12	Inducteur puissant
Ritlecinitib	450-600 mg/j	-0,69	3,16	1,79	5,55	Inhibiteur modéré
Ritonavir	200-400 mg/j	-0,79	4,59	2,45	8,6	Inhibiteur modéré
Roxithromycine	300 mg/j	-0,35	1,53	1,05	2,23	Inhibiteur faible
rufinamide	800 mg/j	0,6	0,63	0,43	0,92	Inducteur faible
Saquinavir	3600 mg/j	-0,88	7,76	3,91	15,42	Inhibiteur puissant
Selpercatinib	320 mg/j	-0,39	1,63	1,1	2,42	Inhibiteur faible
Simeprevir	150 mg/j	-0,34	1,51	1,04	2,18	Inhibiteur faible
Millepertuis	600-900 mg/j	1,2	0,46	0,28	0,74	Inducteur modéré
Tecoprivat	1200 mg /j	0,52	0,66	0,46	0,96	Inducteur faible
Telaprevir	750 mg x3/j	-0,97	25,19	11,96	53,19	Inhibiteur puissant
Telithromycine	800 mg/j	-0,91	10,09	4,98	20,43	Inhibiteur puissant
Ticagrelor	90 mg 2x/j	-0,35	1,53	1,05	2,23	Inhibiteur faible

Tipranavir	400 mg/j	-0,992	55,8	26,11	119,25	Inhibiteur puissant
Troleandomycin	1000-2000 mg/j	-0,9	9,17	4,56	18,46	Inhibiteur puissant
Tucatinib	600 mg	-0,91	10,09	4,98	20,43	Inhibiteur puissant
Upadacitinib	30 mg/j	0,39	0,72	0,51	1,02	Inducteur faible
Vemurafenib	1950 mg/j	0,52	0,66	0,46	0,96	Inducteur faible
Vérapamil	240-480 mg/j	-0,71	3,37	1,89	6	Inhibiteur modéré
Viloxazine	200 mg/j	-0,47	1,87	1,21	2,89	Inhibiteur faible
Voriconazole	400-800 mg/j	-0,98	33,56	15,83	71,14	Inhibiteur puissant
Zanubrutinib	320 mg/	0,97	0,51	0,33	0,8	Inducteur faible

1. Annexe 2 : Arbre décisionnel de traitement de l'hydradénite suppurée selon les recommandations européennes et place de l'association clindamycine-rifampicine (137)



BIBLIOGRAPHIE

1. Académie nationale de pharmacie. Le dictionnaire - Académie nationale de Pharmacie. 2024 [cité 16 juill 2024]. Clindamycine. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Clindamycine>
2. J.-P. Stahl. Lincosamides. EMC-Traité Médecine Akos. juill 2017;12(3):1-4.
3. Académie nationale de pharmacie. Le dictionnaire - Académie nationale de Pharmacie. 2024 [cité 16 juill 2024]. Lincosamide. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Lincosamide>
4. Leigh DA. Antibacterial activity and pharmacokinetics of clindamycin. J Antimicrob Chemother. 1 janv 1981;7(suppl A):3-9.
5. Macé K, Giudice E, Gillet R. La synthèse des protéines par le ribosome - Un chemin semé d'embûches. médecine/sciences. 1 mars 2015;31(3):282-90.
6. Schmeing TM, Ramakrishnan V. What recent ribosome structures have revealed about the mechanism of translation. Nature. oct 2009;461(7268):1234-42.
7. Romby P, Westhof SM et E. La structure atomique du ribosome en pleine lumière. médecine/sciences. 1 nov 2009;25(11):977-81.
8. digiSchool [Internet]. [cité 6 nov 2024]. Du gène à la protéine. Disponible sur: <https://www.digischool.fr/cours/du-gene-a-la-proteine>
9. Menninger JR, Coleman RA. Lincosamide antibiotics stimulate dissociation of peptidyl-tRNA from ribosomes. Antimicrob Agents Chemother. sept 1993;37(9):2027-9.
10. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome. J Mol Biol. 25 juill 2003;330(5):1005-14.
11. Mori T, Abe I. Lincosamide Antibiotics: Structure, Activity, and Biosynthesis. Chembiochem Eur J Chem Biol. 15 mars 2024;25(6):e202300840.
12. Schlünzen F, Zarivach R, Harms J, Bashan A, Tocilj A, Albrecht R, et al. Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. Nature. oct 2001;413(6858):814-21.
13. Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. Biochem Pharmacol. 1 juin 2017;133:20-8.
14. Spížek J, Řezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. Appl Microbiol Biotechnol. 1 mai 2004;64(4):455-64.
15. Falagas ME, Gorbach SL. Clindamycin and metronidazole. Med Clin North Am. 1 janv 1995;79(4):845-67.

16. Ferry T. La clindamycine réduit-elle la mortalité par son activité anti-toxinique au cours des infections invasives à streptocoque A ? *Médecine Mal Infect.* 1 mai 2015;45(5):185-6.
17. Guay D. Update on clindamycin in the management of bacterial, fungal and protozoal infections. *Expert Opin Pharmacother.* oct 2007;8(14):2401-44.
18. Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N. Continuous Clindamycin Infusion, an Innovative Approach to Treating Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2010;54(1):88-92.
19. ASHP. Drugs.com. 2024 [cité 25 juill 2024]. Clindamycin Monograph for Professionals. Disponible sur: <https://www.drugs.com/monograph/clindamycin.html>
20. ANSM. Base de données publique des médicaments. 2023 [cité 29 oct 2024]. Résumé des caractéristiques du produit - ZINDACLIN 1 %, gel - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68943331&typedoc=R>
21. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Critères de passage de l'antibiothérapie par voie intraveineuse (IV) à la voie orale (PO) [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.cisss-gaspesie.gouv.qc.ca/wp-content/uploads/2020/02/Passage_IV_a%CC%80_PO.pdf
22. Murphy PB, Bistas KG, Patel P, Le JK. Clindamycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>
23. Dhawan VK, Thadepalli H. Clindamycin: A Review of Fifteen Years of Experience. *Clin Infect Dis.* 1 nov 1982;4(6):1133-53.
24. Fresenius Kabi Canada Ltée. Drug and Health products register Canada. 2017 [cité 4 nov 2024]. MONOGRAPHIE DE PRODUIT CLINDAMYCINE INJECTABLE. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040647.PDF
25. Gatti G, Flaherty J, Bulp J, White J, Borin M, Gambertoglio J. Comparative study of bioavailabilities and pharmacokinetics of clindamycin in healthy volunteers and patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1993;37(5):1137-43.
26. Sanis Health Inc. Drug and Health products register Canada. 2015 [cité 24 juill 2024]. Monographie de Produit CLINDAMYCIN chlorydrate. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00030845.PDF
27. Smieja M. Current indications for the use of clindamycin: A critical review. *Can J Infect Dis.* 1998;9(1):22-8.
28. Klainer AS. Clindamycin. *Med Clin North Am.* 1 nov 1987;71(6):1169-75.
29. Armengol Álvarez L, Van de Sijpe G, Desmet S, Metsemakers WJ, Spriet I, Allegaert K, et al. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. *Antibiotics.* 21 mai 2022;11(5):701.

30. Wynalda MA, Hutzler JM, Koets MD, Podoll T, Wienkers LC. In Vitro Metabolism of Clindamycin in Human Liver and Intestinal Microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1 juill 2003;31(7):878-87.
31. Yasuda K, Ranade A, Venkataramanan R, Strom S, Chupka J, Ekins S, et al. A Comprehensive in vitro and in silico Analysis of Antibiotics that Activate PXR and Induce CYP3A4 in Liver and Intestine. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* août 2008;36(8):1689-97.
32. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 5 août 2024]. Clindamycine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clindamycine-6742.html#uses-administration>
33. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 29 oct 2024]. ZINDACLIN 1 % gel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zindacline-1-gel-20475.html>
34. Zouboulis C c., Desai N, Emtestam L, Hunger R e., Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-44.
35. SPILF. Info antibio numéro 85 : Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes [Internet]. 2019 [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2019-04-infcut.pdf>
36. Stahl JP, Canoui E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, et al. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. *Infect Dis Now.* 1 juin 2023;53(4):104694.
37. ANSM. Base de données publique des médicaments. 2024 [cité 17 août 2024]. Résumé des caractéristiques du produit - CLINDAMYCINE VIATRIS 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68739332&typedoc=R>
38. CBIP [Internet]. [cité 6 nov 2024]. Résultat de la recherche Clindamycin(e). Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/keywords/Clindamycin%2528e%2529?type=trade_family
39. Senneville E. Protocole d'antibiothérapie-Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes [Internet]. 2024 [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://crioac.org/sites/default/files/pdf/septproto.pdf>
40. AFSSAPS L et al. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/04/reco-prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire-septembre2011.pdf>
41. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 6 nov 2024]. Liste des spécialités disponibles- DALACINE. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/dalacine-2500.html>
42. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 6 nov 2024]. ZANEA 10 mg/0,25 mg par g gel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zanea-10-mg-0-25-mg-par-g-gel-143915.html>

43. Vidal. VIDAL. [cité 6 nov 2024]. ENCALLIK 10 mg/50 mg par g gel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/encallik-10-mg-50-mg-par-g-gel-245148.html>
44. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 6 nov 2024]. DALACINE T TOPIC sol p appl cut supprimé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/dalacine-t-topic-sol-p-appl-cut-4772.html>
45. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 6 nov 2024]. DALACIN C 75 mg/5 ml gran pour solution buvable [AAC]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/dalacin-c-75-mg-5-ml-gran-pour-solution-buvable-aac-238569.html>
46. CBIP [Internet]. [cité 6 nov 2024]. CBIP | Clindamycine (vaginal). Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/chapters/7?frag=17905>
47. Leclercq R. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. Clin Infect Dis. 15 févr 2002;34(4):482-92.
48. Petinaki E, Papagiannitsis C, Petinaki E, Papagiannitsis C. Resistance of Staphylococci to Macrolides-Lincosamides- Streptogramins B (MLSB): Epidemiology and Mechanisms of Resistance. In: *Staphylococcus Aureus* [Internet]. IntechOpen; 2018 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/60007>
49. Gherardi G, De Florio L, Lorino G, Fico L, Dicuonzo G. Macrolide resistance genotypes and phenotypes among erythromycin-resistant clinical isolates of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci, Italy. FEMS Immunol Med Microbiol. janv 2009;55(1):62-7.
50. García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. Clin Microbiol Rev. 30 janv 2019;32(2):e00058.
51. Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. J Anti-Infect. 1 mars 2011;13(1):2-11.
52. Freeman J, Wilcox MH. Antibiotics and Clostridium difficile. Microbes Infect. 1 avr 1999;1(5):377-84.
53. Miller AC, Arakkal AT, Sewell DK, Segre AM, Tholany J, Polgreen PM, et al. Comparison of Different Antibiotics and the Risk for Community-Associated Clostridioides difficile Infection: A Case-Control Study. Open Forum Infect Dis. août 2023;10(8):ofad413.
54. Heta S, Robo I. The Side Effects of the Most Commonly Used Group of Antibiotics in Periodontal Treatments. Med Sci. mars 2018;6(1):6.
55. Base de données pulique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 16 juill 2024]. Résumé des caractéristiques du produit - DALACINE 300 mg, gélule. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64829519&typedoc=R>

56. ANSM. Base de données publique des médicaments. 2023 [cité 29 juill 2024]. Résumé des Caractéristiques du Produit-DALACINE 300 mg. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0398907.htm>
57. Lee JH, Lee SI, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, et al. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Korean J Anesthesiol.* 15 févr 2013;64(2):143.
58. al Ahdal O, Bevan DR. Clindamycin-induced neuromuscular blockade. *Can J Anaesth J Can Anesth.* juill 1995;42(7):614-7.
59. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 17 août 2024]. Clindamycine - Maladies infectieuses. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bactéries-et-médicaments-antibactériens/clindamycine>
60. ANSM. ANSM. 2023 [cité 17 août 2024]. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
61. Xénobiotiques. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. 2020 [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=x%C3%A9nobiologiques>
62. Beaune P, Lorient MA. Métabolisme des xénobiotiques. *EMC-Hépatologie.* 14 mars 2023;38(4):1-9.
63. Véronique Michaud, Jacques Turgeon. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique. *Médecin Quebec.* août 2002;37(3):73-84.
64. Collège National de Pharmacologie Médicale. Pharmacomédicale.org. [cité 21 sept 2024]. Biotransformations. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
65. Collège national de Pharmacologie Médicale. Pharmacomédicale.org. 2024 [cité 4 sept 2024]. Etapes du devenir du médicament. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
66. Diquet B, Soubrie C. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments. *EMC- AKOS - Traité Médecine.* 1998;1-6.
67. Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JM, Batt AM, et al. Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 nov 2006;64.
68. Döring B, Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: Combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab Rev.* 1 août 2014;46(3):261-82.

69. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC Transporters as Therapeutic Targets: Emerging Opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 26 juin 2015;14(8):543.
70. Bai X, Moraes TF, Reithmeier RAF. Structural biology of solute carrier (SLC) membrane transport proteins. *Mol Membr Biol.* 17 févr 2017;34(1-2):1-32.
71. Guengerich FP. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem Res Toxicol.* 1 janv 2008;21(1):70-83.
72. Omiecinski CJ, Vanden Heuvel JP, Perdew GH, Peters JM. Xenobiotic Metabolism, Disposition, and Regulation by Receptors: From Biochemical Phenomenon to Predictors of Major Toxicities. *Toxicol Sci.* mars 2011;120(Suppl 1):S49-75.
73. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res.* 1 juill 2001;42(7):1007-17.
74. Le Goff M. Etude des vésicules extracellulaires endothéliales et autres marqueurs de toxicité du Benzo[a]pyrène : influence d'extraits de microalgues d'origine marine. 2020.
75. Siest G, Visvikis-Siest S. La Pharmacogénomique, meilleur exemple de médecine personnalisée. *Hegel.* 2016;1(1):10-21.
76. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):89-295.
77. Sevrioukova IF, Poulos TL. UNDERSTANDING THE MECHANISM OF CYTOCHROME P450 3A4: RECENT ADVANCES AND REMAINING PROBLEMS. *Dalton Trans Camb Engl* 2003. 7 mars 2013;42(9):3116-26.
78. Guengerich FP, Wu ZL, Bartleson CJ. Function of human cytochrome P450s: Characterization of the orphans. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 déc 2005;338(1):465-9.
79. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 1 avr 2013;138(1):103-41.
80. Lynch T, Price A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *Am Fam Physician.* 1 août 2007;76(3):391-6.
81. Mansuy D. Le métabolisme des xénobiotiques : effets bénéfiques, effets néfastes. *Biol Aujourd'hui.* 2013;207(1):33-7.
82. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and Their Role in Personalized Therapy. *PLoS ONE.* 10 déc 2013;8(12):e82562.
83. Ingelman-Sundberg M. Polymorphism of cytochrome P450 and xenobiotic toxicity. *Toxicology.* 27 déc 2002;181-182:447-52.
84. MedchemExpress.com [Internet]. [cité 13 nov 2024]. Lidocaine hydrochloride. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/Lidocaine-hydrochloride.html>

85. MedchemExpress.com [Internet]. [cité 13 nov 2024]. Cyclosporin A. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/cyclosporin-a.html>
86. Hosea NA, Miller GP, Guengerich FP. Elucidation of distinct ligand binding sites for cytochrome P450 3A4. *Biochemistry*. 23 mai 2000;39(20):5929-39.
87. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab*. mai 2008;9(4):310-22.
88. Watkins RE, Wisely GB, Moore LB, Collins JL, Lambert MH, Williams SP, et al. The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity. *Science*. 22 juin 2001;292(5525):2329-33.
89. Timsit YE, Negishi M. CAR and PXR: The xenobiotic-sensing receptors. *Steroids*. 1 mars 2007;72(3):231-46.
90. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol*. 1 oct 2008;82(10):667-715.
91. Rigalli JP, Theile D, Nilles J, Weiss J. Regulation of PXR Function by Coactivator and Corepressor Proteins: Ligand Binding Is Just the Beginning. *Cells*. 12 nov 2021;10(11):3137.
92. Hukkanen J. Induction of cytochrome P450 enzymes: a view on human in vivo findings. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 1 sept 2012;5(5):569-85.
93. Yoshinari K, Kobayashi K, Moore R, Kawamoto T, Negishi M. Identification of the nuclear receptor CAR:HSP90 complex in mouse liver and recruitment of protein phosphatase 2A in response to phenobarbital. *FEBS Lett*. 2003;548(1-3):17-20.
94. Corcos C, Brey J, Corcos L. Les récepteurs nucléaires CAR et PXR contrôlent l'induction des cytochromes P450 par le phénobarbital. *médecine/sciences*. 1 avr 2002;18(4):429-37.
95. Wada T, Gao J, Xie W. PXR and CAR in energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 1 août 2009;20(6):273-9.
96. Cai X, Young GM, Xie W. The xenobiotic receptors PXR and CAR in liver physiology, an update. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 1 juin 2021;1867(6):166101.
97. Tirona RG, Lee W, Leake BF, Lan LB, Cline CB, Lamba V, et al. The orphan nuclear receptor HNF4 α determines PXR- and CAR-mediated xenobiotic induction of CYP3A4. *Nat Med*. févr 2003;9(2):220-4.
98. Rakateli L, Huchzermeier R, van der Vorst EPC. AhR, PXR and CAR: From Xenobiotic Receptors to Metabolic Sensors. *Cells*. janv 2023;12(23):2752.
99. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic Interactions of Drugs with St John's Wort. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 juin 2004;18(2):262-76.

100. Judge HM, Patil SB, Buckland RJ, Jakubowski JA, Storey RF. Potentiation of clopidogrel active metabolite formation by rifampicin leads to greater P2Y₁₂ receptor blockade and inhibition of platelet aggregation after clopidogrel. *J Thromb Haemost.* 1 août 2010;8(8):1820-7.
101. Handschin C, Meyer UA. Induction of Drug Metabolism: The Role of Nuclear Receptors. *Pharmacol Rev.* 1 déc 2003;55(4):649-73.
102. Collège National de Pharmacologie Médicale. Pharmacomédicale.org. 2022 [cité 18 sept 2024]. Inhibitions enzymatiques. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/101-inhibitions-enzymatiques>
103. Deodhar M, Al Rihani SB, Arwood MJ, Darakjian L, Dow P, Turgeon J, et al. Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 4 sept 2020;12(9):846.
104. Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, Chan E, Duan W, Huang M, et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(3):279-304.
105. Zhou S, Chan E, Lim LY, Boelsterli UA, Li SC, Wang J, et al. Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* oct 2004;5(5):415-42.
106. Murray BP. Chapter 26 Mechanism-Based Inhibition of CYP3A4 and Other Cytochromes P450. In: Macor JE, éditeur. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* [Internet]. Academic Press; 2009 [cité 18 sept 2024]. p. 535-53. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065774309044261>
107. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1 avr 2002;41(5):343-70.
108. Samaan S, Pandya D, Marcu CB. A CASE OF SPONTANEOUS HEMOPERICARDIUM WITH THE USE OF APIXABAN AND DILTIAZEM. *J Am Coll Cardiol.* 8 mars 2022;79(9, Supplement):2872.
109. Shurrab M, Jackevicius CA, Austin PC, Tu K, Qiu F, Caswell J, et al. Association between concurrent use of diltiazem and DOACs and risk of bleeding in atrial fibrillation patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 1 avr 2023;66(3):629-35.
110. Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2007;60(6):1195-205.
111. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève,. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. 2024 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
112. VIDAL, Éclairer vos décisions médicales - VIDAL [Internet]. [cité 15 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

113. ANSM. Base de données publique des médicaments. [cité 13 déc 2024]. Résumé des caractéristiques du produit - CLINDAMYCINE VIATRIS 300 mg, gélule. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69886424&typedoc=R>
114. Thériaque [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Thériaque. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_ordonnance.php?id_page=3&rd_profil=1&list_tranche_age=K&rd_sexe=XY&list_age_enfant=0&list_poids_enfant=0&list_age_nourisson=0&list_poids_nourisson=0&list_age_nouveau_ne=0&list_poids_nouveau_ne=0&list_femme=0&list_allergie=&list_patho=&list_alimentation=&txt_valeur=&flags%5B%5D=0_4793&specialite%5B%5D=4793&flags%5B%5D=0_35301&specialite%5B%5D=35301&id_page=3
115. Estimation of the variation of exposure due to a drug-drug interaction - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
116. Zeller V, Magreault S, Heym B, Salmon D, Kitzis MD, Billaud E, et al. Influence of the clindamycin administration route on the magnitude of clindamycin–rifampicin interaction: a prospective pharmacokinetic study. *Clin Microbiol Infect.* 1 déc 2021;27(12):1857.e1-1857.e7.
117. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(11):3671.
118. Bonnet E, Maulin L, Senneville E, Castan B, Fourcade C, Loubet P, et al. Clinical practice recommendations for infectious disease management of diabetic foot infection (DFI) – 2023 SPILF. *Infect Dis Now.* 1 févr 2024;54(1):104832.
119. Andrén L, Höglund P, Dotevall A, Eggertsen R, Svensson A, Olson SO, et al. Diltiazem in hypertensive patients with type II diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 5 oct 1988;62(11):114G-120G.
120. Ovalle F, Grimes T, Xu G, Patel AJ, Grayson TB, Thielen LA, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med.* août 2018;24(8):1108-12.
121. Faye O, Poli F, Gabison G, Pouget F, Wolkenstein P, Revuz J. C106 - Association rifampicine/clindamycine dans l’hidradénite suppurée. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 oct 2005;132:68-9.
122. SPILF. Recommandations de pratiques cliniques - Infections Ostéo-articulaires sur matériel [Internet]. 2009 [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/inf-osseuse-court.pdf>
123. Dutertre M, Martin-Blondel G, Marchou B. Rifampicine. AKOS -Traité Médecine [Internet]. 20 oct 2016 [cité 19 nov 2024]; Disponible sur: <https://www.em.premium.com/article/1087969/resultatrecherche/3>
124. Randuineau P, Bouchand F, Matt M, Villart M, Davido B, Nich C, et al. Efficacité et tolérance de la rifampicine dans le traitement des infections ostéo-articulaires. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2019;49(4, Supplément):S85-6.

125. Curis E, Pestre V, Jullien V, Eyrolle L, Archambeau D, Morand P, et al. Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentration in patients with bone and joint infections. *Infection*. 1 août 2015;43(4):473-81.
126. Bernard A, Kermarrec G, Parize P, Caruba T, Bouvet A, Mainardi JL, et al. Dramatic reduction of clindamycin serum concentration in staphylococcal osteoarticular infection patients treated with the oral clindamycin-rifampicin combination. *J Infect*. août 2015;71(2):200-6.
127. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. Qu'est-ce que l'hidradénite suppurée? *Can Fam Physician*. févr 2017;63(2):e86.
128. Goulenok T, Seurat J, Selle A de L, Jullien V, Leflon-Guibout V, Grall N, et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and clindamycin in staphylococcal osteoarticular infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1 août 2023;62(2):106885.
129. Infection ostéoarticulaire | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/infection-osteoarticulaire>
130. Gras G, Druon J, Floch S, Bernard L. Infection ostéoarticulaire. *AKOS -Traité Médecine*. 2014;9(4):1-11.
131. Jamard S, Ferry T, Valour F. Physiopathologie des infections ostéoarticulaires. *Rev Rhum Monogr*. 1 févr 2022;89(1):3-10.
132. Ferry T, Batailler C, Dupieux-Chabert C, Lustig S, Bertani A, Viste A, et al. Infection ostéoarticulaire. *AKOS -Traité Médecine*. 2024;27(4):1-13.
133. SPILF. ITEM 156- Infections osteo-articulaires de l'adulte et de l'enfant [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-156.pdf>
134. Leijtens B, Elbers JBW, Sturm PD, Kullberg BJ, Schreurs BW. Clindamycin-rifampin combination therapy for staphylococcal periprosthetic joint infections: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2 mai 2017;17(1):321.
135. Czekaj J, Dinh A, Moldovan A, Vaudaux P, Gras G, Hoffmeyer P, et al. Efficacy of a combined oral clindamycin–rifampicin regimen for therapy of staphylococcal osteoarticular infections. *Scand J Infect Dis*. 1 déc 2011;43(11-12):962-7.
136. Beldman M, Löwik C, Soriano A, Albiach L, Zijlstra WP, Knobben BAS, et al. If, When, and How to Use Rifampin in Acute Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections, a Multicentre Observational Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 10 mai 2021;73(9):1634.
137. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 1 sept 2016;17(3):343-51.
138. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The Effect of Combined Treatment with Oral Clindamycin and Oral Rifampicin in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 8 juill 2009;219(2):143-7.

139. Gener G, Canoui-Poittrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination Therapy with Clindamycin and Rifampicin for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 116 Consecutive Patients. *Dermatology*. 8 juill 2009;219(2):148-54.
140. Yao Y, Jørgensen A -H. R, Ring HC, Thomsen SF. Effectiveness of clindamycin and rifampicin combination therapy in hidradenitis suppurativa: a 6-month prospective study. *Br J Dermatol*. mars 2021;184(3):552-3.
141. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol*. déc 2016;41(8):852-7.
142. Ho JL, Klemperer MS. In vitro evaluation of clindamycin in combination with oxacillin, rifampin, or vancomycin against *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 févr 1986;4(2):133-8.
143. Arditi M, Yogev R. In vitro interaction between rifampin and clindamycin against pathogenic coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1989;33(2):245-7.
144. Renneberg J, Karlsson E, Nilsson B, Walder M. Interactions of drugs acting against *Staphylococcus aureus* *in vitro* and in a mouse model. *J Infect*. 1 mai 1993;26(3):265-77.
145. O'Reilly T, Kunz S, Sande E, Zak O, Sande MA, Täuber MG. Relationship between antibiotic concentration in bone and efficacy of treatment of staphylococcal osteomyelitis in rats: azithromycin compared with clindamycin and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 1992;36(12):2693-7.
146. Sijpe GVD, Mylemans M, Álvarez LA, Ozbey AC, Allegaert K, Rozenski J, et al. Assessment of in vitro antimicrobial activity of clindamycin metabolites against *Staphylococcus* species. *Clin Microbiol Infect*. 1 oct 2023;29(10):1345-7.
147. Zhao A, Sun J, Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 6 avr 2023;13:1137947.
148. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol Publ Braz Soc Microbiol*. déc 2021;52(4):1701-18.
149. Rathod U, Prasad PN, Patel BM, Patel B, Patel C, Gandhi SK, et al. Hidradenitis Suppurativa: A Literature Review Comparing Current Therapeutic Modalities. *Cureus*. août 2023;15(8):e43695.
150. Dall L, Keilhofner M, Herndon B, Barnes W, Lane J. Clindamycin effect on glycocalyx production in experimental viridans streptococcal endocarditis. *J Infect Dis*. juin 1990;161(6):1221-4.
151. Schilcher K, Andreoni F, Dengler Haunreiter V, Seidl K, Hasse B, Zinkernagel AS. Modulation of *Staphylococcus aureus* Biofilm Matrix by Subinhibitory Concentrations of Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 23 sept 2016;60(10):5957-67.

152. Mirzaei R, Yousefimashouf R, Arabestani MR, Sedighi I, Alikhani MY. The issue beyond resistance: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation is induced by subinhibitory concentrations of cloxacillin, cefazolin, and clindamycin. *PloS One*. 2022;17(11):e0277287.
153. Hodille E, Rose W, Diep BA, Goutelle S, Lina G, Dumitrescu O. The Role of Antibiotics in Modulating Virulence in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. oct 2017;30(4):887-917.
154. Berube BJ, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* α -Toxin: Nearly a Century of Intrigue. *Toxins*. 13 juin 2013;5(6):1140-66.
155. Bhakdi S, Trantum-Jensen J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Rev*. déc 1991;55(4):733-51.
156. Herbert S, Barry P, Novick RP. Subinhibitory Clindamycin Differentially Inhibits Transcription of Exoprotein Genes in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. mai 2001;69(5):2996-3003.
157. Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller KP, Hell W, Wichelhaus TA, Hacker J. Effects of Subinhibitory Concentrations of Antibiotics on Alpha-Toxin (hla) Gene Expression of Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 1998;42(11):2817-23.
158. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 20 août 1998;339(8):520-32.
159. Prasad L, Leduc Y, Hayakawa K, Delbaere LTJ. The structure of a universally employed enzyme: V8 protease from *Staphylococcus aureus*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. févr 2004;60(Pt 2):256-9.
160. Schilcher K, Andreoni F, Uchiyama S, Ogawa T, Schuepbach RA, Zinkernagel AS. Increased Neutrophil Extracellular Trap-Mediated *Staphylococcus aureus* Clearance Through Inhibition of Nuclease Activity by Clindamycin and Immunoglobulin. *J Infect Dis*. 1 août 2014;210(3):473-82.
161. Grumann D, Nübel U, Bröker BM. *Toxines de Staphylococcus aureus* – Leurs fonctions et leur génétique. *Infect Genet Evol*. 1 janv 2014;21:583-92.
162. Schlievert PM, Kelly JA. Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome--associated exotoxin production. *J Infect Dis*. mars 1984;149(3):471.
163. Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Etienne J, et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. avr 2008;14(4):384-8.
164. Sun F, Li C, Jeong D, Sohn C, He C, Bae T. In the *Staphylococcus aureus* Two-Component System sae, the Response Regulator SaeR Binds to a Direct Repeat Sequence and DNA Binding Requires Phosphorylation by the Sensor Kinase SaeS. *J Bacteriol*. 15 avr 2010;192(8):2111-27.

165. Veringa EM, Verhoef J. Clindamycin at Subinhibitory Concentrations Enhances Antibody- and Complement-Dependent Phagocytosis by Human Polymorphonuclear Leukocytes of *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy*. 9 sept 2009;33(4):243-9.
166. Milatovic D, Braveny I, Verhoef J. Clindamycin enhances opsonization of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 1983;24(3):413-7.
167. Machebœuf P, Ghosh P. Bases structurales du syndrome du choc toxique streptococcique. *Med Sci MS*. oct 2011;27(10):814-6.
168. Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, et al. Potentiation of Opsonization and Phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following Growth in the Presence of Clindamycin. *J Clin Invest*. mai 1981;67(5):1249-56.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes

MAZZOCCHI Juliette

Profil d'interaction de la clindamycine avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 113 p.

RESUME

La clindamycine, un antibiotique appartenant à la famille des lincosamides, est largement utilisée seule ou en association dans le traitement d'infections sévères, notamment celles affectant la peau, les tissus mous et les os.

Métabolisée en quasi-totalité (99%) par le CYP3A4, elle est dès lors exposée à des interactions pharmacocinétiques avec des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, pouvant compromettre son efficacité ou augmenter le risque de toxicité.

Malgré plus de 60 ans d'utilisation clinique, ce n'est que récemment que les interactions liées au métabolisme de la clindamycine ont suscité un intérêt.

Nous avons conduit une revue narrative de la littérature et des bases de données officielles sur les interactions médicamenteuses impliquant le CYP3A4 pour la clindamycine.

La littérature scientifique, limitée, se concentre principalement sur l'association de la clindamycine avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4. Les études montrent une diminution marquée des concentrations de clindamycine, sans pour autant compromettre l'efficacité clinique de l'association. Cela suggère l'existence de mécanismes sous-jacents pouvant maintenir son efficacité malgré le sous-dosage en clindamycine.

En revanche, les interactions de la clindamycine avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 restent inexplorées. Ce manque de données suscite des interrogations quant à une éventuelle corrélation entre la survenue d'effets indésirables et l'interaction avec un inhibiteur.

Cette thèse met en évidence plusieurs enjeux et problématiques : le manque de données sur les interactions pharmacocinétiques de la clindamycine, peu intégrées aux ressources, limitant son optimisation chez les patients polymédiqués ; et la persistance de l'efficacité de certaines associations malgré des interactions significatives, illustrant la complexité des mécanismes sous-jacents. Il apparaît donc nécessaire de poursuivre les recherches sur ces interactions afin d'optimiser le profil d'efficacité et de sécurité de la clindamycine.

MOTS CLES : Clindamycine, Interaction, CYP3A4, CYP450

JURY

M. GOUTELLE Sylvain – PU-PH

M. REVERCHON Jérémie – Assistant spécialiste

M. BARTHELEMY David – Assistant hospitalo-universitaire

DATE DE SOUTENANCE :

Mardi 4 Mars 2025

CONTACT

Sylvain.goutelle@chu-lyon.fr