

Interaction entre la phénytoïne et la ciprofloxacine chez une patiente âgée de 20 ans

Anh Thu Do^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Ghislain Léger^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Marie-Pierre Quirion^{1,4}, Pharm.D., M.Sc., Johann-François Ouellette Frève^{1,5}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, (Québec) Canada, au moment de la rédaction;

²Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Dr-Georges-L.-Dumont, Moncton (Nouveau-Brunswick) Canada;

⁴Pharmacienne, Pharmacie Pharmaprix Sophie Deschênes, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 12 février 2013; Accepté après révision par les pairs le 9 juin 2014

Résumé

Objectif : Décrire une interaction possible entre la ciprofloxacine et la phénytoïne chez une patiente âgée de 20 ans et discuter de la gestion de cette interaction.

Résumé du cas : Une patiente de 20 ans a été hospitalisée pour un *status epilepticus* réfractaire au lorazépam. Après la stabilisation de son traitement antiépileptique, la patiente a reçu de la ciprofloxacine et de la pipéracilline-tazobactam pour une pneumonie, ce qui a possiblement causé une diminution des dosages sériques de la phénytoïne à des niveaux sous-thérapeutiques. À la suite de l'arrêt des deux antibiotiques, les dosages sériques de phénytoïne sont retournés à la normale.

Discussion : De nombreuses interactions médicamenteuses ont été rapportées en présence de phénytoïne. Quelques cas ont été décrits dans la documentation scientifique en relation avec l'utilisation à long terme de la phénytoïne et de la ciprofloxacine. Le mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé. Certains auteurs rapportent que la ciprofloxacine pourrait influencer le cycle entéro-hépatique de la phénytoïne, qu'elle pourrait également diminuer la liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques ou affecter les enzymes hépatiques responsables du métabolisme de la phénytoïne.

Conclusion : La diminution des dosages sériques de phénytoïne chez cette patiente serait possiblement due à l'ajout de la ciprofloxacine. Il faudrait recommander un suivi des dosages sériques de phénytoïne dans les trois jours après le début du traitement à la ciprofloxacine et également à la suite de l'arrêt du traitement.

Mots-clés : Ciprofloxacine, dosage sérique, interaction médicamenteuse, phénytoïne

Introduction

La phénytoïne entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses, dont la gestion est facilitée ou non par les recommandations disponibles dans la documentation scientifique. Outre les variations de son absorption en fonction de la forme pharmaceutique, de la prise de nourriture ou de son élimination non linéaire, la phénytoïne affecte souvent l'efficacité ou l'innocuité d'autres médicaments par son effet sur les cytochromes hépatiques¹. De plus, lorsqu'un autre médicament affecte la cinétique de la phénytoïne, cela complexifie davantage la gestion de l'administration concomitante de ces médicaments. Parmi ceux-ci notons les antifongiques azolés, le rifampin et d'autres antiépileptiques, comme la carbamazépine¹.

Il est possible de quantifier les effets d'autres médicaments sur la cinétique de la phénytoïne en effectuant des dosages sériques. Les valeurs normales se situent entre 40 et 80 $\mu\text{mol/L}^2$. Il faut par contre corriger ce résultat lorsque les patients présentent une hypoalbuminémie définie par une albumine sérique égale ou inférieure à 35 g/L quand les patients ont une fonction rénale normale ou 40 g/L quand les patients ont une clairance à la créatinine égale ou inférieure à 10 mL/min².

Plusieurs cas d'interactions avec la phénytoïne ont été rapportés dans la littérature médicale³. Celui présenté ici explique une interaction possible entre la phénytoïne et la ciprofloxacine subie par une patiente âgée de 20 ans, hospitalisée aux soins intensifs pour une suspicion d'infection ayant causé un *status epilepticus*.

Description du cas

Il s'agit du cas d'une patiente âgée de 20 ans, pesant 68 kg, sans allergie médicamenteuse connue, qui est admise aux soins intensifs pour un *status epilepticus* réfractaire à trois doses de lorazépam à 1 mg par voie sous-cutanée. La patiente est connue pour divers troubles neurologiques. Ces troubles sont liés à une encéphalite qui l'a affectée six ans auparavant et qui a causé une atrophie cérébrale, une dysphagie et de l'épilepsie.

Ses médicaments habituels (tous administrés par jéjunostomie) sont repris et son gavage s'est poursuivi (également par jéjunostomie). Les médicaments qu'elle prenait à son entrée à l'hôpital avaient été prescrits lors d'une hospitalisation pour un *status epilepticus*, huit mois avant l'épisode actuel. Il s'agit de : 175 mg de phénytoïne en suspension (25 mg/mL), une fois par jour, 1500 mg de lévétiracétam, deux fois par jour, du clobazam dosé à 30 mg le matin et à 40 mg au coucher et 50 mg d'amantadine, deux fois par jour. La patiente reçoit également une fois par jour de l'ésoméprazole à 40 mg, 400 unités de vitamine D et 250 mg de calcium. Depuis ce dernier congé de l'hôpital, la patiente n'a pas présenté de convulsions, malgré une diminution graduelle de sa dose de phénytoïne de 300 mg à 175 mg, une fois par jour. À domicile, ses médicaments lui sont administrés par le personnel infirmier du centre hospitalier de soins de longue durée où elle réside. Il faut noter que son gavage s'est poursuivi durant toute son hospitalisation et que les délais d'administration du gavage et de la phénytoïne par jéjunostomie ont toujours été respectés.

À son arrivée aux soins intensifs, la patiente a reçu une perfusion intraveineuse de propofol à raison de 2,2 mg/kg/h. Le lendemain de l'admission, elle reçoit une prescription pour un dosage sérique de phénytoïne. Le prélèvement sanguin précédant la dose indique un dosage de phénytoïne avant la correction pour l'albumine de 27 $\mu\text{mol/L}$, alors qu'une fois corrigé pour l'albumine (31 g/L) à l'aide de la formule de Winter-Tozer, le dosage est de 38 $\mu\text{mol/L}$ ⁴. Puisque l'équipe traitante vise un dosage situé entre 60 et 80 $\mu\text{mol/L}$, la patiente reçoit une dose de charge partielle de phénytoïne de 650 mg (9,6 mg/kg) par jéjunostomie, et la dose quotidienne se voit augmentée à 250 mg par jéjunostomie une fois par jour.

Au jour trois, alors que le dosage sérique de phénytoïne corrigé est de 56 $\mu\text{mol/L}$ (non corrigé : 38 $\mu\text{mol/L}$; albumine : 29 g/L), les convulsions recommencent. La dose de propofol se voit alors augmentée à 4,4 mg/kg/h par voie intraveineuse. Par contre, la patiente présente de l'hypotension (tension artérielle de 70/40 mm Hg), ce qui nécessite l'ajout de norépinéphrine par voie intraveineuse. Au jour cinq, malgré cette augmentation de propofol, la patiente subit de nouvelles convulsions. Une perfusion continue de pentobarbital est entreprise à raison de 3 mg/kg/h par voie intraveineuse. La dose de propofol est réduite à 2,2 mg/kg/h par voie intraveineuse. Au jour sept de son hospitalisation, la patiente présente un dosage sérique de phénytoïne corrigé pour l'albumine de 60 $\mu\text{mol/L}$ (non corrigé : 41 $\mu\text{mol/L}$; albumine : 29 g/L), et n'a pas eu de convulsions depuis l'ajout de pentobarbital. Voyant que les dosages de phénytoïne augmentent lentement malgré l'augmentation de la dose de maintien de 250 mg par jéjunostomie, une fois

par jour, l'équipe traitante décide d'administrer 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse, une fois par jour. Au jour neuf, la patiente semblant stable, on retire le propofol. Au jour 10, le dosage sérique de phénytoïne corrigé pour l'albumine sont de 57 $\mu\text{mol/L}$ (non corrigé : 38 $\mu\text{mol/L}$; albumine : 28 g/L) et on retire aussi le pentobarbital. On augmente la dose de phénytoïne à 350 mg par voie intraveineuse une fois par jour.

Au jour 12, la patiente démontre des signes cliniques d'infection. Elle reçoit une prescription de 3,375 g de pipéracilline-tazobactam par voie intraveineuse toutes les six heures. Au 14^e jour, on diagnostique une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*. La dose de pipéracilline-tazobactam passe donc à 4,5 g par voie intraveineuse toutes les six heures, et on ajoute 400 mg de ciprofloxacine par voie intraveineuse toutes les 12 heures. Or, au jour 16, le dosage sérique de phénytoïne corrigé pour l'albumine descend à 12 $\mu\text{mol/L}$ (non corrigé : 9 $\mu\text{mol/L}$; albumine : 33 g/L). On augmente donc la dose de phénytoïne à 150 mg par voie intraveineuse trois fois par jour à laquelle s'ajoute une dose de charge de 750 mg (11 mg/kg) par voie intraveineuse. Malgré les augmentations de doses, les niveaux sériques de phénytoïne n'ont pas augmenté comme prévu. Donc, au jour 20, la ciprofloxacine et la pipéracilline-tazobactam sont remplacés par l'imipenem. À la suite de cette substitution, la dose de phénytoïne est réduite à 125 mg par voie intraveineuse, trois fois par jour. Deux jours plus tard, le dosage sérique de phénytoïne corrigé se situe à 37 $\mu\text{mol/L}$ (non corrigé : 27 $\mu\text{mol/L}$; albumine : 32 g/L), après quoi la patiente reçoit une dose de charge de 600 mg de phénytoïne (8,8 mg/kg) par voie intraveineuse. L'équipe traitante décide alors d'ajouter 250 mg d'acide valproïque par jéjunostomie, trois fois par jour. Durant les semaines suivantes, l'équipe traitante a dû gérer l'interaction entre l'acide valproïque et la phénytoïne. À son congé de l'hôpital, la patiente recevait par jéjunostomie 300 mg de phénytoïne, une fois par jour, 250 mg d'acide valproïque, trois fois par jour, 1500 mg de lévétiracétam, deux fois par jour, et du clobazam dosé à 30 mg le matin et à 40 mg au coucher.

Analyse

La phénytoïne est disponible sur le marché en différentes formulations orales : des capsules, des comprimés croquables ainsi qu'une suspension. Sa biodisponibilité dépend de la formulation utilisée et elle est également affectée par la voie d'administration ainsi que par la prise de nourriture. Les différents mécanismes impliqués affectant l'absorption de la phénytoïne ne sont pas pleinement élucidés, et les données actuelles demeurent conflictuelles à ce sujet³. La prise de nourriture peut augmenter la biodisponibilité de la phénytoïne orale⁵. Les dosages sériques de phénytoïne peuvent être augmentés en présence d'hydrates de carbone, diminués en présence de protéines et inchangés en présence de gras³. Toutefois, quand les patients sont nourris par gavage, l'absorption de la phénytoïne peut diminuer en raison de sa liaison à certains éléments du gavage (calcium, protéines, etc.)⁶. La phénytoïne pourrait également adhérer au tube de gavage³. De plus, l'administration de capsules de phénytoïne par jéjunostomie peut résulter en des concentrations sanguines de phénytoïne indécélables^{7,8}. Cet effet pourrait être causé par la diminution considérable

Tableau I. Évolution des dosages sériques de phénytoïne et des traitements antiépileptiques

	1	2	3	5	7	9	10	12	14	16	17	20	22
Dosages sériques de phénytoïne corrigés* (umol/L)	-	34	56	-	60	-	57	-	-	12	48	43	37
Doses bolus de phénytoïne	-	650 mg x 1 dose par JJS†	-	-	-	-	-	-	-	750 mg x 1 dose IV	-	-	600 mg x 1 dose IV
Doses habituelles de phénytoïne	175 mg une fois par jour par JJS†	250 mg une fois par jour par JJS†			250 mg une fois par jour IV		350 mg une fois par jour IV			150 mg trois fois par jour IV		125 mg trois fois par jour IV	
Propofol (mg/kg/h)	-	2,2	4,4	2,2		Cessé	-	-	-	-	-	-	-
Pentobarbital (mg/kg/h)	-	-	-	3			Cessé	-	-	-	-	-	-
Acide valproïque	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	250 mg ch. 8 h par JJS†
Piperacilline-tazobactam	-	-	-	-	-	-	-	3,375 g IV ch. 6 h	4,5 g IV ch. 6 h			Retrait	-
Ciprofloxacine	-	-	-	-	-	-	-	-	400 mg IV ch. 12 h			Retrait	
Imipénem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 g IV ch. 8 h	

*Avant ajustement de la dose de phénytoïne

†En suspension

ch : chaque; h : heures; IV : intraveineux; JJS : jéjunostomie

de la durée de contact du médicament avec la muqueuse intestinale, ce qui ne permet pas une absorption adéquate³. Une fois absorbée, la phénytoïne est hautement métabolisée par le foie, puisqu'elle est un substrat majeur des cytochromes 2C19 et 2C9, et un substrat mineur du cytochrome 3A4. Elle se lie aussi fortement aux protéines plasmatiques. De par sa cinétique non linéaire, son élimination s'effectue en fonction des concentrations affectant sa demi-vie, qui varie de sept à 42 heures (22 heures pour la suspension, 10 à 15 heures pour la forme injectable), ce qui lui confère un temps d'atteinte de l'équilibre d'environ 5 à 10 jours^{1,2}.

La surveillance de la phénytoïne implique un suivi des dosages sériques. Les dosages visés se situent entre 40 et 80 µmol/L. Les concentrations de phénytoïne libre et totale peuvent différer en fonction du niveau d'albumine, une correction des taux doit être faite afin d'interpréter convenablement les résultats³. Si l'atteinte des dosages thérapeutiques doit se faire rapidement, il est possible de demander un dosage sérique de phénytoïne une heure après l'administration d'une dose de charge intraveineuse ou dans les 24 heures suivantes. Les dosages sériques peuvent alors éclairer l'équipe traitante sur la dose de maintien nécessaire ou sur la nécessité ou non d'une seconde dose de charge. Seulement, si l'état d'équilibre n'est pas atteint, le produit n'est donc pas pleinement distribué, et les concentrations mesurées sont supérieures aux valeurs attendues, ce qui donne une fausse impression d'atteinte de l'écart thérapeutique. Dans le cas d'une situation moins critique, le dosage sérique de phénytoïne peut être retardé jusqu'à 72 heures après l'ajout de la phénytoïne. Il est recommandé de suivre chaque semaine les dosages sériques dans un contexte aigu, puis

chaque mois une fois la situation stabilisée. Le dosage sérique de phénytoïne pour les patients qui requièrent une thérapie à long terme peut se faire chaque trois à 12 mois¹.

Les barbituriques, tels que le pentobarbital, peuvent causer une augmentation ou une diminution des concentrations de phénytoïne^{9,10}. L'effet sur le dosage sérique de phénytoïne de la majorité des patients recevant les deux médicaments simultanément n'est que très peu marqué. Par contre, l'utilisation à long terme de phénobarbital peut résulter en une diminution du dosage sérique de phénytoïne par induction des enzymes hépatiques. Or il est aussi possible que les barbituriques inhibent de façon compétitive le métabolisme de la phénytoïne, causant ainsi une augmentation du dosage sérique de la phénytoïne. Seulement, les cas rapportés de toxicité ou de diminution des dosages sériques de la phénytoïne lorsqu'elle est administrée avec le pentobarbital sont plutôt rares^{11,12}.

Plusieurs antibiotiques sont aussi connus pour affecter le dosage sérique de la phénytoïne, dont le chloramphénicol, la ciprofloxacine, l'isoniazide, la rifampicine, le métronidazole et le triméthoprim¹. Généralement, ces antibiotiques causent une inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne, mais dans le cas de la ciprofloxacine, le mécanisme d'interaction demeure inconnu¹. On rapporte que la ciprofloxacine peut causer une augmentation du dosage sérique de la phénytoïne d'environ 24 %¹³. Il est possible que la ciprofloxacine puisse influencer le cycle entéro-hépatique de la phénytoïne ou qu'elle puisse diminuer la liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques. Il serait aussi possible que la ciprofloxacine affecte les enzymes hépatiques responsables du métabolisme de la phénytoïne^{14,15}. Quelques cas d'interac-

tions entre la ciprofloxacine et la phénytoïne sont recensés dans la littérature médicale.

Le premier cas, publié en 1992, traite d'une femme de 87 ans ayant présenté des convulsions tonico-cloniques pendant trois à cinq minutes. Le diagnostic a confirmé la présence de convulsions de novo secondaires à un sepsis. Les cultures urinaires démontrant la présence d'*Enterobacter aerogenes*, un traitement à la ciprofloxacine dosée à 500 mg par voie orale, deux fois par jour, a été entrepris. Le dosage sérique de phénytoïne avant l'ajout de la ciprofloxacine était de 109 $\mu\text{mol/L}$, à la suite d'une dose de charge de 800 mg par voie intraveineuse et d'une dose de maintien de 100 mg par voie intraveineuse trois fois par jour. Trois jours plus tard, les dosages sériques se situaient à 147 $\mu\text{mol/L}$, malgré une diminution de la dose de phénytoïne. Les dosages sériques sont revenus à la normale une fois que la ciprofloxacine a été retirée¹⁶.

Le second cas est celui d'un patient âgé de 78 ans, recevant 400 mg de ciprofloxacine par voie intraveineuse toutes les 12 heures pour une pneumonie d'aspiration. Depuis des années, le patient recevait 300 mg de phénytoïne par voie orale, une fois par jour, à la suite d'un accident vasculo-cérébral. Avant l'ajout de la ciprofloxacine, le dosage sérique de phénytoïne du patient était de 58 $\mu\text{mol/L}$. Le dosage sérique de phénytoïne a ensuite chuté à 25 $\mu\text{mol/L}$, 24 heures après l'administration de la première dose de ciprofloxacine. À la suite de l'augmentation des doses de phénytoïne et du retrait de la ciprofloxacine, le dosage sérique de phénytoïne s'est rétabli à 54 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁷.

Le troisième cas rapporte une interaction entre la ciprofloxacine et la phénytoïne. Un homme de 69 ans avec un antécédent d'infarctus cérébral, ayant développé des convulsions lors d'une hospitalisation s'est vu prescrire de la phénytoïne. La dose de maintien, jusqu'alors de 300 mg par voie orale une fois par jour, a été augmentée à 400 mg par voie intraveineuse une fois par jour afin d'éviter une fluctuation des dosages sériques de phénytoïne lors de l'introduction de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine a été prescrite à raison de 800 mg par jour par voie intraveineuse. En l'espace de quatre jours, le dosage sérique de phénytoïne est alors passé de 36 $\mu\text{mol/L}$ à 19 $\mu\text{mol/L}$. Une fois la ciprofloxacine retirée, les niveaux sont remontés à 57 $\mu\text{mol/L}$. Puisque la phénytoïne est excrétée par la bile puis réabsorbée dans le tractus gastro-intestinal, les auteurs expliquent cette interaction par une diminution de la recirculation entéro-hépatique de la phénytoïne. Ils avancent également l'idée qu'une induction des enzymes hépatiques métabolisant la phénytoïne est peu probable, puisque la ciprofloxacine cause plutôt une inhibition de ces enzymes¹⁸.

Un quatrième cas similaire a été publié par Pollak et coll¹⁹. Un homme de 61 ans, stabilisé par 300 mg de phénytoïne, une fois par jour, a vu son dosage sérique de phénytoïne chuter de 50 $\mu\text{mol/L}$ à 10 $\mu\text{mol/L}$ deux jours après avoir reçu de la ciprofloxacine. La dose de phénytoïne a alors été augmentée à 600 mg par jour, et les dosages sériques sont alors remontés à 50 $\mu\text{mol/L}$. Après le retrait de la ciprofloxacine, des signes de toxicité se sont manifestés. Les dosages sériques de phénytoïne se situaient alors à 169 $\mu\text{mol/L}$.

Job et coll. ont également publié un article portant sur l'interaction entre la ciprofloxacine et la phénytoïne²⁰. Les auteurs ont administré à sept patients en bonne santé et ne recevant aucun autre médicament 200 mg de phénytoïne par voie orale, une fois par jour, pendant 14 jours. Au dixième jour, ils ont ajouté 500 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures pendant cinq jours. Plusieurs prélèvements sanguins sériés ont été effectués au jour 9 et un prélèvement au jour 14. Les données de trois patients laissaient supposer une interaction due à une augmentation de l'absorption de la phénytoïne. Un patient n'a présenté aucune différence significative entre les concentrations de phénytoïne avant et après l'administration de ciprofloxacine. Un autre patient a présenté une diminution significative de l'aire sous la courbe de la phénytoïne après l'ajout de la ciprofloxacine. Malgré le faible échantillon et la possibilité que l'état d'équilibre n'ait pas été atteint, ces résultats permettent d'apporter de nouvelles données en faveur d'une influence de la ciprofloxacine sur la cinétique de la phénytoïne et également sur la variabilité de cette interaction.

Discussion

La patiente recevait initialement la phénytoïne par jéjunostomie. Elle était également sous nutrition entérale. Par contre, cette thérapie l'avait stabilisée à long terme, et le personnel infirmier interrompait le gavage deux heures avant et après l'administration de phénytoïne. Les seuls nouveaux médicaments étaient donc le propofol, le pentobarbital, la ciprofloxacine, la pipéracilline-tazobactam et l'imipenem. Or le propofol, la pipéracilline-tazobactam et l'imipenem ne causent généralement pas d'interaction avec la phénytoïne selon les diverses bases de données d'interactions médicamenteuses consultées^{1,2}.

Les dosages sériques de phénytoïne ont donc commencé à diminuer chez notre patiente après le retrait du propofol et du pentobarbital, et l'ajout de la ciprofloxacine et de la pipéracilline-tazobactam. Le dosage sérique de contrôle de la phénytoïne a indiqué la possibilité d'une interaction entre la ciprofloxacine et la phénytoïne. Selon l'algorithme de Naranjo, la ciprofloxacine, ajoutée au quatorzième jour d'hospitalisation, est une cause possible de la réaction présentée par cette patiente (score de quatre). Par ailleurs, l'effet du pentobarbital, un barbiturique, administré du jour 5 au jour 10 de l'hospitalisation, ne peut pas être totalement écarté, puisque l'induction enzymatique causée par la prise de barbituriques peut prendre de 3 à 7 jours pour se manifester. Il en est donc de même lors de son retrait¹¹⁻¹². Cependant, il est peu probable que l'arrêt du pentobarbital ait causé autant de fluctuations du dosage sérique de la phénytoïne. Tel que nous l'avons mentionné ci-dessus, les cas de toxicité ou d'interactions provoquant une diminution des dosages sériques de la phénytoïne sont rares. Enfin, la pipéracilline-tazobactam ne semble pas affecter la cinétique de la phénytoïne. Vu que la littérature médicale à ce sujet n'est pas consensuelle et que les cas publiés d'interaction entre la ciprofloxacine et la phénytoïne rapportent autant d'augmentations que de diminutions des dosages sériques de phénytoïne, il n'est pas possible de confirmer avec certitude que la ciprofloxacine est le seul médicament pouvant affecter les dosages sériques de phénytoïne. Par contre, le lien de causalité temporel et les données disponibles à ce sujet

laissent entendre une interaction probable. En effet, trois des quatre cas présentés ci-dessus rapportent une diminution des dosages sériques de phénytoïne en l'espace d'un à trois jours après l'ajout de ciprofloxacine, ce qui est en tous points similaire au cas de la patiente présenté dans cet article.

Une surveillance accrue des dosages sériques de phénytoïne un à trois jours après le début du traitement en fonction de la sévérité de la situation pourrait être recommandée lors de l'ajout de ciprofloxacine. Il faut s'assurer d'ajuster les résultats des dosages plasmatiques en fonction de l'albumine avant de modifier la dose. L'effet de la ciprofloxacine sur les dosages sériques de phénytoïne devrait d'ailleurs être visible en l'espace de deux jours. La même conduite est conseillée lors du retrait de la ciprofloxacine. Aucune recommandation quant à un ajustement d'emblée de la dose de phénytoïne ne peut être émise, la variation du dosage de phénytoïne étant hautement imprévisible².

Conclusion

L'utilisation concomitante de ciprofloxacine et de phénytoïne pour cette patiente a possiblement mené à une diminution des niveaux sériques de phénytoïne. Le retrait de la ciprofloxacine ainsi qu'une surveillance du dosage sérique de phénytoïne a permis de rétablir cette dernière dans les limites des valeurs normales. La coadministration de la ciprofloxacine

et de la phénytoïne n'est donc pas sans conséquence, mais elle n'est pas forcément contre-indiquée. Il est par contre important d'être au courant de cette interaction possible et également de recommander un suivi adéquat afin d'éviter que les patients présentent des convulsions ou des signes ou symptômes de toxicité.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Les auteurs remercient Louise Mallet, Julie Méthot et Roxane Therrien, responsables du cours Communication scientifique à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour les commentaires reçus lors de la rédaction de cet article.

Références

1. Wolters Kluwer Health. Monographie de la phénytoïne. Lexi-Comp, Inc., 2012. [en ligne] <http://www.lexi.com> (site visité le 28 avril 2012).
2. Micromedex Healthcare series. Monographie de la phénytoïne. Thomson Micromedex, 1974-2012. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 28 avril 2012).
3. MedicinesComplete. Phenytoin + Food. Stockley's Drug Interactions, 2012. [en ligne] <http://www.medicinescomplete.com> (site visité le 12 septembre 2012).
4. Winter MG, Tozer TN. Phenytoin. Dans: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3^e éd. Vancouver WA: Applied Therapeutics; 1992. p.1-44.
5. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. Clin Pharmacokin 1995;29:341-69.
6. Elliott DP, Condee JH, Covelli BM. Phenytoin use and serum concentration variability among patients in a long-term care facility. Consult Pharm 1992;7:1193-8.
7. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? Ann Pharmacother 2000;34:896-905.
8. Rodman DP, Stevenson TL, Ray TR. Phenytoin malabsorption after jejunostomy tube delivery. Pharmacotherapy 1995;15:801-5.
9. Browne TR, Szabo GK, Evans JE, Evans BA, Greenblatt DJ, Mikati MA. Carbamazepine increases phenytoin serum concentration and reduces phenytoin clearance. Neurology 1988;38:1146-50.
10. Yoshida N, Oda Y, Nishi S, Abe J, Kaji A, Asada A et coll. Effect of barbiturate therapy on phenytoin pharmacokinetics. Crit Care Med 1993;21:1514-22.
11. David ST. Drug Interaction facts 2013: the authority on drug interactions. St. Louis: Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons; 2012. 2249 p.
12. Wolters Kluwer Health. Monographie de l'interaction phénytoïne-barbituriques. Lexi-Comp, Inc., 2012. [en ligne] <http://www.lexi.com> (site visité le 3 ma 2013).
13. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions: Analysis and management. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2006. 1531p.
14. Kuranari M, Tatsukawa H, Seike M, Saikawa T, Ashikari Y, Kodama Y et coll. Effect of phenytoin on phenobarbital pharmacokinetics in a patient with epilepsy. Ann Pharmacother 1995;29:83-4.
15. Hull RL. Possible phenytoin-ciprofloxacin interaction. Ann Pharmacother 1993;27:1283.
16. Otero MJ, Moran D, Valverde MP, Dominguez-Gil A. Interaction between phenytoin and ciprofloxacin. Ann Pharmacother 1999;33:251-2.
17. Dillard ML, Fink RM, Parkerson R. Ciprofloxacin-phenytoin interaction. Ann Pharmacother 1992;26:263.
18. Brouwers PJ, de Boer LE, Guchelaar HJ. Ciprofloxacin-phenytoin interaction. Ann Pharmacother 1997;31:498.
19. Pollak PT, Slayter KL. Comment: ciprofloxacin-phenytoin interaction. Ann Pharmacother 1997;31:1549-50.
20. Job ML, Arn SK, Strom JG, Jacobs NF, D'Souza MJ. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of multiple-dose phenytoin serum concentrations. Ther Drug Monit 1994;16:427-31.

Abstract

Objectives: To describe a possible interaction between ciprofloxacin and phenytoin and to discuss its management in a 20-year-old patient.

Case summary: A 20-year-old female patient was hospitalized with status epilepticus. After her antiepileptic therapy was stabilized, the patient received ciprofloxacin and piperacillin-tazobactam for pneumonia, which possibly caused a decrease in her serum phenytoin concentrations to subtherapeutic levels. After the two antibiotics were stopped, the serum phenytoin levels returned to normal.

Discussion: A few cases involving the chronic use of phenytoin and ciprofloxacin have been described in the scientific literature. The mechanism of the interaction has not been clearly elucidated. Some authors report that ciprofloxacin might have an effect on the enterohepatic cycle of phenytoin and that it might also decrease the binding of phenytoin to plasma proteins or affect its metabolism.

Conclusion: The decrease in this patient's serum phenytoin levels was possibly due to the addition of ciprofloxacin. Monitoring serum phenytoin levels one to three days after treatment with ciprofloxacin is started, as well as after it is stopped, should be recommended.

Key words: Ciprofloxacin, drug interaction, phenytoin, serum concentration