

PaSAuRA

Le Bulletin des Centres de Pharmacovigilance
de la région Auvergne-Rhône-Alpes

N°9 - Septembre 2023



Autres collaborateurs pour ce numéro :



Sommaire

PharmacQuiz.....	1
Cas clinique.....	2
<i>Tendinopathie sous fluoroquinolone : quels messages clés ?</i>	
Dossier thématique	3
<i>Pharmacofact F009 : les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante</i>	
Grossesse et allaitement.....	7
Décodeur	8
<i>Indications des fluoroquinolones chez l'adulte en 2023</i>	
Alertes sanitaires.....	11
Réponses aux PharmacQuiz.....	11

Chères lectrices, chers lecteurs,

Nous vous proposons en cette rentrée un 9^{ème} numéro du bulletin de la fédération de pharmaco-surveillance de la région Auvergne-Rhône-Alpes entièrement consacré aux fluoroquinolones. Depuis sa découverte en 1962, cette importante classe d'antibiotiques a fait l'objet d'une large utilisation, favorisant la progression de résistances bactériennes. L'évaluation de sa sécurité d'emploi, au travers de la pharmacovigilance, a par ailleurs permis d'identifier de nouveaux effets indésirables et d'alerter sur la gravité potentielle de ces derniers. Au niveau européen, une réévaluation de la balance bénéfique/risque de ces antibiotiques a conduit à la mise en œuvre de restrictions de leurs indications en 2019. Plusieurs campagnes de communication ont été menées, notamment par l'ANSM, afin d'alerter les prescripteurs et les patients sur les précautions à prendre lors de l'utilisation des fluoroquinolones, ainsi que sur l'importance de connaître les signes d'alerte et la conduite à tenir face à des symptômes annonciateurs d'effets indésirables.

Dans ce contexte, nous souhaitons faire un point sur la place actuelle des fluoroquinolones dans la prise en charge des infections bactériennes sensibles à cette famille d'antibiotiques. Nous reviendrons également sur leurs principaux effets indésirables, ainsi que sur les messages clés à communiquer auprès des prescripteurs et des patients traités. Nous aborderons aussi la question de la sécurité d'utilisation des fluoroquinolones chez la femme enceinte et allaitante.

Ce numéro a été rédigé en collaboration avec le Centre Régional en Antibiothérapie de la région Auvergne-Rhône-Alpes (CRAtb AuRA). Créé en Septembre 2021, le CRAtb AuRA a pour mission de promouvoir le bon usage des antibiotiques à l'échelle régionale et de contribuer à la lutte contre l'antibiorésistance. Placé sous l'égide de l'ARS, il travaille en partenariat étroit avec l'ensemble des différents acteurs régionaux œuvrant pour ces objectifs. (*Pour en savoir plus* : <https://cratb-aura.fr>). Nous remercions grandement les membres de l'équipe, Philippe Lesprit, Sandrine Roux, Clément Theïs, ayant participé à la rédaction du cas clinique et du décodeur. Nous remercions également la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) et les auteurs de l'article #F009 du blog PHARMACOFACt repris dans ce bulletin : Laurent Chouchana, Mathieu Molimard et Jean-Luc Cracowski ; ainsi que Judith Cottin et Aurore Gouraud pour la rédaction de la partie grossesse et allaitement.

Bonne lecture !

Florelle Bellet, Blandine Bertin, Chouki Chenaf et Jean-Luc Cracowski

PharmacoQuiz

La question !

Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, via son compte Twitter® @Reseau_CRPV, un questionnaire à réponse unique, le #PharmacoQuiz, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie !

Nouveauté ! Depuis juin 2023, le #PharmacoQuiz est aussi sur Instagram®, sur la [page du RFCRPV](#) (Reseau_CRPV), chaque lundi matin.

Scan me



Pour plus d'infos
Découvrez notre
VLOG !

Concernant les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, lequel de ces effets indésirables n'est pas rapporté à ce jour ?

1 Photosensibilisation

2 Anévrisme aortique

3 Tendinopathie

4 Effet antabuse

Tendinopathie sous fluoroquinolone

Monsieur W., 72 ans, ayant pour antécédents une hypertension artérielle traitée par énalapril, une hypertrophie bénigne de prostate sous alfuzosine et une maladie de Horton bien équilibrée par la prednisonne à la posologie de 10 mg/jour, consulte son médecin traitant pour une infection urinaire masculine fébrile avec des signes faisant porter le diagnostic clinique de prostatite aiguë.

Il est traité en probabiliste par ofloxacin 200 mg matin et soir dans l'attente des résultats de l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) qui vont permettre de confirmer une prostatite aiguë à *Escherichia coli*. L'antibiogramme montre que la souche bactérienne ne présente pas de mécanismes de résistance. L'évolution clinique de l'infection est rapidement favorable et l'ofloxacin est poursuivie pour une durée prévisionnelle totale de 14 jours.

Le patient recontacte son médecin traitant après 7 jours de traitement pour des douleurs musculo squelettiques inhabituelles notamment au niveau des 2 tendons d'Achille. Le traitement antibiotique est malgré tout poursuivi. Au douzième jour de traitement le patient est admis aux urgences pour un tableau de rupture partielle du tendon d'Achille droit, imputé au traitement par ofloxacin. Ce dernier est arrêté et remplacé par le triméthoprime/sulfaméthoxazole pour les 48 heures de traitement restant.

En dehors de leur impact écologique négatif sur la flore digestive, les fluoroquinolones administrées par voie systémique ou inhalée peuvent induire des effets indésirables (EI) fréquents et bénins (diarrhée), mais aussi des EI rares mais graves, invalidants et potentiellement irréversibles (atteintes tendineuses, articulaires, neuropathies périphériques, troubles neuro-psychiques, anévrismes vasculaires, dissections aortiques, valvulopathies)^{1,2}. Leur utilisation doit donc être raisonnée et réservée à certaines indications privilégiées dont les infections urinaires masculines fébriles³.

Les tendinopathies sont un effet indésirable bien connu associé à l'ensemble de la classe des fluoroquinolones^{4,5}. Leur survenue peut se faire rapidement après l'instauration du traitement antibiotique (3 jours en médiane avec la ciprofloxacine ou la lévofloxacine) et n'est donc pas l'apanage des traitements longs⁵. Parmi ces tendinopathies, le tendon d'Achille est celui qui est principalement touché mais tous les tendons peuvent l'être.

Le sur-risque de tendinopathie sous fluoroquinolones va de la simple tendinopathie (OR 3.95 (95% CI 3.11–5.01), $p < 0.001$) jusqu'à la rupture tendineuse achilléenne (OR 2.52 (95% CI 1.81–3.52), $p < 0.001$). Comme dans l'observation présentée, l'âge > 60 ans et l'utilisation concomitante de corticostéroïdes sont les principaux cofacteurs favorisants. La transplantation d'organe et l'insuffisance rénale (fréquente chez les patients âgés de plus de 80 ans) sont également des facteurs aggravants^{4,6}. Sur le plan physiopathologique, il a été montré que cette famille d'antibiotiques avait une affinité particulière pour le tissu conjonctif, l'atteinte tendineuse étant multifactorielle (toxicité directe, dégénérescence des fibres de collagène, induction de stress oxydatif).

En pratique ...



- La prescription d'une fluoroquinolone, même pour un traitement court, doit être réservée à certaines indications privilégiées bien définies.
- Leur utilisation doit d'autant plus être prudente chez un patient présentant d'autres facteurs de risque d'EI.
- Le patient doit être informé du risque d'EI et de la nécessité d'interrompre le traitement et consulter rapidement en cas de survenue de symptômes évocateurs d'EI.
- L'arrêt du traitement est la règle en cas de survenue de ce type d'évènement, et contre-indique un nouveau traitement par une fluoroquinolone.

Références bibliographiques : 1. ANSM. Fluoroquinolones. Publié le 20/10/2022 – Mis à jour le 02/08/2023. ansm.sante.fr. | 2. Tandan, M. et al. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern J Antimicrob Agents* 2018 ; 52 :529-40. | 3. SPILF. Position de la SPILF sur les effets indésirables des fluoroquinolones. 23 juin 2023. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/communiqués/position-de-la-spilf-sur-les-fq.pdf>. | 4. Alves, C. et al.. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019 ; 75 : 1431–1443. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02713-1>. | 5. Shu, Y. et al. Fluoroquinolone-associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016 to 2021 based on the FAERS database. *Front Pharmacol* 2022 Sep 6;13:990241. doi: 10.3389/fphar.2022.990241. | 6. Stahlmann, R. et al. Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly. An Update. *Drugs Aging* 2010 ;27 :193-209.

#F009 Les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante

PHARMACOFACT :

L'ANALYSE FACTUELLE DE L'ACTUALITÉ PHARMACOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE PAR LA SFPT

PharmacoFact <https://sfpt-fr.org/pharmacofact> est un blog d'analyse factuelle de l'actualité en pharmacologie et thérapeutique réalisé sous l'égide du Groupe de Travail Communication et du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), en lien avec les réseaux Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et d'addictovigilance. Tous les articles du blog sont publiés après une validation collégiale.

Les responsables scientifiques sont les Pr. Jean-Luc Cracowski (Grenoble), Pr. Mathieu Molimard (Bordeaux) & Pr. Vincent Richard (Rouen). Le Comité éditorial est le Groupe de Travail Communication de la SFPT, avec la participation d'internes inscrits à la FST Pharmacologie Médicale et Thérapeutique.

Dans ce cadre, la SFPT a publié dans PharmacoFact en février 2023 un article concernant les fluoroquinolones

Laurent Chouchana, Mathieu Molimard, Jean-Luc Cracowski pour la SFPT

De quoi parle-t-on ?

Du rapport bénéfice risque défavorable des fluoroquinolones lorsqu'elles sont utilisées dans des infections non graves en ville.

Pourquoi a-t-on choisi d'en parler ?

Le 10 janvier 2023, l'ANSM a actualisé son dossier sur les fluoroquinolones et réitère la recommandation de ne réserver ces antibiotiques qu'aux infections bactériennes pour lesquelles l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable faute d'alternative avec un autre antibiotique.

Les fluoroquinolones sont susceptibles de provoquer des effets indésirables graves invalidants, durables et irréversibles : troubles musculo-squelettiques (tendinopathie), troubles cardio-vasculaires (troubles du rythme cardiaque, anévrisme et dissection aortique, atteinte des valves cardiaques), neuropathies périphériques, troubles neuropsychiatriques. Ces effets sont plus fréquents et/ou plus sévères chez les personnes âgées ou souffrant d'une insuffisance rénale mais peuvent survenir même chez des sujets jeunes.

Ces effets indésirables, qui peuvent se révéler dès les premières heures du traitement, surviennent habituellement après plusieurs jours de traitement, et parfois jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Les patients doivent être avertis dès la prescription et lors de la dispensation de la nécessité de consulter rapidement leur médecin dès l'apparition de symptômes tels que dyspnée, douleurs musculaires ou tendineuses, atteinte nerveuse, trouble de la vue, photosensibilisation voire d'appeler le 15, ou de se rendre immédiatement dans

un service d'urgence, devant des douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines et intenses en signalant la prise de ces médicaments dans les semaines ou mois précédents.

La consommation de ces antibiotiques diminue depuis 2014 et après les restrictions de prescription émises en 2018 par l'ANSM, leur consommation a encore été réduite de près de moitié (données de remboursement CNAM). Cependant, les fluoroquinolones restent encore trop largement prescrites et de manière non justifiée comme en atteste une estimation récente de 3 fois plus de prescriptions hors recommandations que de prescription dans les recommandations. Les prescriptions hors recommandations sont essentiellement dans les otites, bronchites et infections urinaires.

Par ailleurs, ces antibiotiques sont dits à "large spectre" car ils vont être actifs sur de nombreux types de bactéries, avec pour conséquence l'apparition de résistance aux antibiotiques (antibiorésistance). C'est une des raisons supplémentaires de réserver les fluoroquinolones uniquement aux infections sévères.

L'avis de la SFPT

Devant les risques d'effets indésirables graves avec séquelles et leur fréquence, le rapport bénéfices / risques des fluoroquinolones est défavorable dans la pratique courante en ville. Sauf exception, elles ne doivent plus être prescrites en première intention notamment dans les otites, bronchites et infections urinaires simples. Elles gardent leur place en l'absence d'alternative antibiotique dûment justifiée, dans de rares infections bactériennes notamment en milieu hospitalier. Pour toute question ou

signalement d'effet indésirable vous pouvez contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance.

Pour approfondir

Les fluoroquinolones sont une classe pharmacologique d'antibiotiques commercialisés en France depuis le milieu des années 80's. **Actuellement les représentants de cette classe sont :**

- Ciprofloxacine (Ciflox, Uniflox et génériques)
- Lévofloxacine (Tavanic et génériques)
- Ofloxacine (Oflocet, Monoflocet, génériques)
- Norfloxacine (génériques)
- Moxifloxacine (Izilox et génériques)
- Loméfloxacine (Décalogiflox et Logiflox)
- Delafloxacine (Quofenix)

Ce sont des antibiotiques bactéricides rapides, concentration-dépendants, à spectre antibactérien large. Ces molécules présentent une très bonne biodisponibilité par voie orale avec une distribution très large et sont efficaces dans de nombreux types d'infections. Cependant, en raison d'une utilisation importante par le passé, ces antibiotiques ont été à l'origine de l'émergence de souches bactériennes résistantes (antibiorésistance). De plus, ces antibiotiques sont à l'origine de différents types d'effets indésirables graves et parfois durables. Pour ces deux raisons, les indications de ces antibiotiques ont été fortement restreintes par les autorités sanitaires et leur balance bénéfique/risques a été évaluée comme défavorable dans de nombreuses situations.

Ainsi, les fluoroquinolones sont indiquées dans le traitement de plusieurs types d'infections bactériennes pouvant, pour certaines d'entre elles, engager le pronostic vital. Ces antibiotiques doivent être réservés à certaines infections bactériennes pour lesquelles l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable et doivent être évités dans des situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés.

En accord avec les recommandations de l'ANSM, ces antibiotiques ne doivent pas être prescrits :

- dans les infections non sévères ou spontanément résolutive ;
- en prévention dans la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses ; dans des infections non bactériennes, comme la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- dans des infections de sévérité légère à modérée (cystite non compliquée, bronchites dont exacerbation aiguë de BPCO, rhino-sinusite et otite moyenne aiguë), sauf exception ;
- à des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la même famille.

Ces restrictions sont en vigueur depuis 2019. Elles résultent de la réévaluation des effets indésirables potentiellement graves des fluoroquinolones menée au niveau européen.

Selon les recommandations actuelles de la HAS, une des seules exceptions pour la prescription d'une fluoroquinolone en antibiothérapie probabiliste dans l'attente de l'antibiogramme reste à ce jour la pyélonéphrite aiguë et en l'absence de traitement par fluoroquinolone dans les 6 mois précédents. Les fluoroquinolones sont également indiquées en probabiliste dans la prostatite, au même titre que d'autres antibiotiques (céphalosporines de 3ème génération par voie injectable), qui devraient donc être privilégiés lorsque cela est possible, notamment chez le sujet âgé.

Effets indésirables

Les fluoroquinolones sont des médicaments ayant une distribution importante dans de nombreux tissus. Cet avantage, qui permet une efficacité dans de nombreuses infections y compris ostéo-articulaires, est également à l'origine de la plupart des effets indésirables de ces médicaments. En effet, les fluoroquinolones diffusent et se fixent au niveau de la matrice de collagène de nombreux tissus (tendons, vaisseaux) entraînant une toxicité avec une diminution de la prolifération de certaines cellules, les fibroblastes, associée à une majoration de la synthèse de métalloprotéinases extracellulaires et ainsi des changements de conformation du tissu probablement à l'origine de tendinopathie ou d'atteinte cardio-vasculaire (anévrisme aortique, valvulopathie). Enfin, les fluoroquinolones ont également un tropisme cardiaque et le blocage de canaux ioniques au niveau des cardiomyocytes entraîne des troubles du rythme cardiaque dans certaines conditions. Finalement, les fluoroquinolones ont également une diffusion au niveau du système nerveux central à l'origine de troubles neuro- psychiatriques.

Tendinopathies

Les fluoroquinolones sont associées à un risque deux à quatre fois plus élevé de tendinopathie aiguë (définie par une douleur ou une fonction réduite sans rupture) et de rupture du tendon par rapport à la population générale.

L'incidence de cet effet indésirable peut atteindre 2 % chez les patients âgés de 65 ans et plus, alors que le taux de rupture du tendon est d'environ 0,9 % dans la population générale. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge (sujet âgé) et la prise concomitante de glucocorticoïdes.

L'apparition de la tendinopathie est précoce, dès les premiers jours de traitement et notamment durant le premier mois suivant l'exposition au médicament. Le tendon d'Achille est le plus souvent affecté, la douleur sévère et soudaine étant une présentation clinique caractéristique. L'arrêt rapide du médicament est recommandé. La majorité des patients (90 %) sont pris en charge de manière non chirurgicale, avec une régression des symptômes dans le mois suivant habituellement. Il peut dans certains cas y avoir des séquelles à long terme chez près de 10 % des patients.

Anévrisme et dissection aortique

Une récente étude française a montré un risque accru d'anévrisme ou de dissection aortique (risque augmenté de 2,4, intervalle de confiance à 95% de 1,3 à 4,6) dans les 30 jours suivant l'exposition à une fluoroquinolone, par rapport à l'exposition à une autre antibiotique de référence (amoxicilline). Même si des facteurs confondants résiduels sont présents dans les études observationnelles, des résultats similaires ont été retrouvés dans une méta-analyse avec la survenue d'une dissection aortique estimée chez un sur 1301 patients traités. Les facteurs prédisposant à la survenue d'un anévrisme et d'une dissection aortique comprennent les antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle et l'athérosclérose. Ce risque grave et associé à une forte mortalité concerne toutes les fluoroquinolones et a été communiqué en 2018 par l'EMA et l'ANSM.

Troubles du rythme cardiaque

Les fluoroquinolones, notamment la moxifloxacine, entraînent des troubles de la repolarisation cardiaque avec un allongement de l'espace QT sur l'ECG et un risque de torsade de pointes. Le risque est très faible (estimé à 1,6 cas d'arythmie grave pour 10.000 patients exposés) mais grave et possiblement léthal. Les facteurs favorisants sont l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'association à d'autres médicaments torsadogènes.

Neuropathie périphérique

Des études observationnelles suggèrent que les fluoroquinolones augmentent le risque de neuropathie périphérique et de syndrome du canal carpien par comparaison à d'autres antibiotiques de référence. Cependant, la survenue d'une neuropathie chez les patients exposés aux fluoroquinolones reste rare, avec une augmentation du risque absolu dans une grande étude de base de données de seulement 0,02 % par an chez tous les patients, et de 0,04 % par an chez ceux âgés de 60 ans ou plus. Les facteurs de risque de neuropathie associée aux fluoroquinolones comprennent l'obésité, ainsi que d'autres causes connues de neuropathie (amylose, alcoolisme...).

Troubles neuro-psychiatriques

Les fluoroquinolones sont associées à la survenue d'anxiété, euphorie, confusion, cauchemars, dépression, et plus rarement de convulsions. Ces effets sont transitoires avec une évolution favorable à l'arrêt du médicament. Ils sont plus fréquents chez les sujets âgés.

Références bibliographiques : 1. Actualité - L'ANSM publie un dossier thématique sur les antibiotiques fluoroquinolones - ANSM. Accessed February 3, 2023. <https://ansm.sante.fr/actualites/ansm-publie-un-dossier-thematique-sur-les-antibiotiques-fluoroquinolones-1> | 2. ENCEPP. Study of Impact of EU Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use - Post-Referral Prescribing Trends.; 2022. Accessed February 3, 2023. | 3. https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?sessionId=NoWZE6tmHOZHERKP5kv5CV7f8JVVVoSGVt1C3_id=46976 | 4. HAS. Choix et durée de l'antibiothérapie : Pyélonéphrite aiguë de la femme. Haute Autorité de Santé. Published 2021. Accessed February 3, 2023. https://www.has-sante.fr/cms/c_2722914/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-pyelonephrite-aigue-de-la-femme | 5. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(10):1431-1443. doi:10.1007/s00228-019-02713-1 | 6. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2015;5(11):e010077. doi:10.1136/bmjopen-2015-010077 | 7. Yasui Y, Tonogai I, Rosenbaum AJ, Shimozono Y, Kawano H, Kennedy JG. The Risk of Achilles Tendon Rupture in the Patients with Achilles Tendinopathy: Healthcare Database Analysis in the United States. BioMed Res Int. 2017;2017:7021862. doi:10.1155/2017/7021862 | 8. Maumus-Robert S, Bérard X, Mansiaux Y, Tubert-Bitter P, Debette S, Pariente A. Short-Term Risk of Aortic Aneurysm or Dissection Associated With Fluoroquinolone Use. J Am Coll Cardiol. 2019;73(7):875-877. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.012 | 9. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):49. doi:10.1186/s12872-020-01354-y | 10. Information de sécurité - Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée: risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique - ANSM. Accessed February 3, 2023. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/fluroquinolones-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-de-survenue-danevrisme-et-de-dissection-aortique> | 11. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. Cardiology. 2011;120(2):103-110. doi:10.1159/000334441 | 12. Liu X, Ma J, Huang L, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(44):e8273. doi:10.1097/MD.00000000000008273 | 13. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. JAMA Neurol. 2019;76(7):827-833. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0887 | 14. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. Neurology. 2014;83(14):1261-1263. doi:10.1212/WNL.0000000000000846 | 15. Cheng JZ, Sodhi M, Etminan M, Carleton BC. Fluoroquinolone Use and Risk of Carpal Tunnel Syndrome: A Pharmacoepidemiologic Study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2017;65(4):684-686. doi:10.1093/cid/cix362

Quid de l'utilisation des fluoroquinolones chez la femme enceinte ou allaitante ? Etat des connaissances

Bien que contre-indiquées, les fluoroquinolones sont parfois utilisées chez la femme enceinte ou allaitante, soit alors que la grossesse n'est pas connue, soit parce que la nature de l'infection le justifie. Ces situations peuvent être la source d'inquiétudes. Nous faisons le point ici sur les données disponibles à ce jour chez ces populations, sur cette classe d'antibiotiques.

L'identification dans les années 70 de dommages articulaires chez l'animal et l'enfant directement traité¹, a conduit à considérer ces médicaments comme contre-indiqués pendant la grossesse. Néanmoins, cette toxicité articulaire n'a pas été observée dans les études expérimentales effectuées chez les animaux exposés exclusivement in utero.

Chez l'animal (rat et lapin), dans les études de sécurité préclinique, les fluoroquinolones administrées pendant la période d'organogenèse, ne sont pas tératogènes.

Chez la femme enceinte, toutes fluoroquinolones confondues, les données comparatives actuellement publiées portent sur environ 4000 grossesses exposées et ne retrouvent pas d'association statistiquement significative entre une exposition au premier trimestre et une augmentation du risque de malformation majeure, par rapport à des femmes non exposées ou exposées à une pénicilline²⁻¹³.

Dans ces études, les femmes enceintes étaient majoritairement traitées par ciprofloxacine (environ 2500), qui est la molécule la plus ancienne sur le marché. Le nombre de données cliniques est plus modeste pour l'ofloxacine et son isomère actif, la lévofloxacine, ainsi que pour la norfloxacine et la moxifloxacine ; autour de 300 expositions au 1er trimestre pour les 3 premières et environ 150 pour la dernière. Il n'est pas retenu d'effet malformatif attribuable à ces molécules, même si les données restent limitées.

Ces résultats rassurants sont confirmés par 2 méta-analyses récentes^{14;15}. La première prend en compte les études réalisées jusqu'en 2017 et rapporte des odds ratio (OR) de 1,08 (0,90–1,29) pour les malformations congénitales majeures, de 1,78 (0,93–3,38) pour les fausses couches spontanées et de 0,80 (0,19–3,36) pour

la mortalité, risques non significativement augmentés¹⁴. La seconde, publiée un an plus tard, a inclus les études jusqu'en 2016 et propose des analyses séparées en fonction du design d'étude (cohorte ou cas/contrôle). Des résultats similaires sont retrouvés pour le risque de malformations majeures (OR = 0,89 (0,70-1,14) ou 1,04 (0,89-1,21)) quel que soit le type d'étude¹⁵.

S'agissant des paramètres anthropométriques, les études s'intéressant à cette issue ne retrouvent pas de signal particulier.



En pratique, au vu de l'ensemble de ces résultats, dans les situations où l'indication d'une fluoroquinolone est justifiée, l'utilisation en 1ère intention de la ciprofloxacine est possible, quels que soient le terme de la grossesse et la durée prévue du traitement. Si cette molécule ne convient pas, la prescription de norfloxacine, ofloxacine ou de lévofloxacine est envisageable.

En ce qui concerne l'allaitement, les données de passage dans le lait, disponibles pour la ciprofloxacine et l'ofloxacine, sont en faveur d'un faible passage estimant que la quantité d'antibiotique reçue par l'enfant *via* le lait correspond à environ 3 % de la dose proposée en pédiatrie (en mg/kg). Les données cliniques de suivi sont peu nombreuses. Un cas de colite pseudomembraneuse a été rapporté chez un enfant de 2 mois aux antécédents d'entérocolite nécrosante. Aucun autre événement particulier attribuable au traitement maternel n'a été retenu.



Sur la base de ces éléments, sous condition d'un respect strict de leurs indications et en l'absence d'alternatives, la poursuite de l'allaitement peut être envisagée lorsqu'un traitement par ciprofloxacine ou ofloxacine est nécessaire^{16; 17}. Lorsque cela est possible, il peut être proposé à la femme allaitante d'éviter d'allaiter pendant 3 à 6 heures, en fonction de la molécule, après l'administration d'une dose afin de réduire l'exposition du nourrisson. La maman devra être avertie de la survenue possible de troubles digestifs chez l'enfant allaité afin de réaliser une surveillance clinique en fonction.

Les données étant moins nombreuses pour la lévofloxacine, la norfloxacine et la moxifloxacine, ces molécules ne doivent être envisagées qu'en deuxième intention en l'absence alternative efficace compatible.

Références bibliographiques : 1. C. Bacci, L. Galli, M. de Martino, E. Chiappini Fluoroquinolones in children: update of the literature J Chemother, 27 (5) (2015), pp. 257-265 | 2. Hashimoto Safety of topical ophthalmic antibiotics in pregnant women with hordeola, chalazia, blepharitis, or bacterial conjunctivitis: propensity score analyses. Eye (Lond) 2021; : 10.1038/s41433-021-01586-y [PMID: 34035495] | 3. Damkier In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: a population-based study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221:648.e1-648.e15 10.1016/j.ajog.2019.06.050 [PMID: 31260651] | 4. Shin Pregnancy outcomes in women reporting exposure to ofloxacin in early pregnancy. J Obstet Gynaecol 2018; 38:807-812 10.1080/01443615.2018.1445705 [PMID: 29565187] | 5. Muanda Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2017; 83:2557-2571 10.1111/bcp.13364 [PMID: 28722171] | 6. Padberg Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. Antimicrob. Agents Chemother. 2014; 58:4392-8 10.1128/AAC.02413-14 [PMID: 24841264] | 7. Watanabe Pregnancy Outcome after First Trimester Exposure to Quinolones Teratology Society: Lecture Abstracts <https://doi.org/10.1002/bdra.23146> [PMID:] | 8. Cooper Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatr Perinat Epidemiol 2009; 23:18-28 10.1111/j.1365-3016.2008.00978.x [PMID: 19228311] | 9. Dudas Population-based case-control study of oxolinic acid use during pregnancy for birth outcomes. Congenit Anom (Kyoto) 2006; 46:39-42 10.1111/j.1741-4520.2006.00100.x [PMID: 16643598] | 10. Wogelius Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. Int J Antimicrob Agents 2005; 26:323-6 10.1016/j.ijantimicag.2005.06.017 [PMID: 16144758] | 11. Czeizel A population-based case-control teratologic study of nalidixic acid. Int J Gynaecol Obstet 2001; 73:221-8 10.1016/s0020-7292(01)00345-9 [PMID: 11376668] | 12. Loebstein Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42:1336-9 10.1128/AAC.42.6.1336 [PMID: 9624471] | 13. Berkovitch Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84:535-8 [PMID: 8090389] | 14. Yefet, BJOG 2018. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. BJOG 2018; 125:1069-1076 | 15. Acar, Reprod. Toxicol. 2019 Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Reprod. Toxicol. 2019; 85:65-74 | 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501583/> | 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501055/>

Décodeur

Indications des fluoroquinolones chez l'adulte en 2023

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques critiques (molécules à indications restreintes ayant un impact plus important sur le microbiote digestif et les résistances bactériennes¹). Elles sont potentiellement actives sur un grand nombre de bactéries pathogènes : Staphylocoques, Entérobactéries (mais augmentation des résistances), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*, bactéries intracellulaires (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*), *Mycobacterium tuberculosis* et autres mycobactéries, *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa* (ciprofloxacine, lévofloxacine, délafloxacine), Streptocoques dont *S. pneumoniae* et Entérocoques (lévofloxacine, moxifloxacine), *Stenotrophomonas maltophilia* (lévofloxacine), anaérobies (moxifloxacine, délafloxacine). Leur excellente biodisponibilité par voie orale et diffusion tissulaire en font des antibiotiques de choix pour des infections difficiles à traiter (par exemple, infections ostéo-articulaires notamment sur matériel étranger). Cependant, leur utilisation expose à de potentiels effets indésirables, elle doit donc être raisonnée et limitée aux indications validées. Les règles d'utilisation des fluoroquinolones ainsi que leurs principales indications et non-indications chez l'adulte ont fait l'objet d'une mise au point publiée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en 2015². Depuis, leur place a été restreinte à des indications privilégiées où ces antibiotiques sont le meilleur choix thérapeutique car ils apportent un bénéfice thérapeutique en termes d'efficacité, de confort et d'acceptabilité pour les patient.e.s par rapport à d'autres familles d'antibiotiques^{3,4}.

Infections urinaires

Les fluoroquinolones n'ont pas leur place dans les cystites, et doivent être réservées aux infections parenchymateuses (prostatite, pyélonéphrite), où elles diffusent bien. Elles gardent leur place en probabiliste en première intention dans la pyélonéphrite aiguë de la femme, en l'absence de prise dans les 6 mois précédents. En revanche, elles se positionnent en 4^e intention en relais après documentation, derrière l'amoxicilline, le cotrimoxazole, et l'amoxicilline acide clavulanique ; et pour une durée de 7 jours dans les pyélonéphrites simples³.

Chez l'homme, on préférera une dose de ceftriaxone en probabiliste pour une prostatite dont le traitement ne peut être différé. Les fluoroquinolones restent possibles en relais oral, l'alternative étant le cotrimoxazole. La durée de traitement sera de 14 jours.

Infections ORL et respiratoires

Pour les sinusites frontales, ethmoïdales, et sphénoïdales, compte tenu de leur potentielle gravité, les fluoroquinolones (lévofloxacine ou moxifloxacine) peuvent être proposées en cas d'allergie avérée aux bétalactamines.

Pour les pneumonies aiguës communautaires, ces deux fluoroquinolones ne sont indiquées qu'en l'absence d'alternative chez le patient ayant une allergie sévère aux β -lactamines sans possibilité d'utilisation des céphalosporines. La durée de traitement sera de 5 jours si le patient est immunocompétent et l'évolution clinique favorable après 48 heures.

Pour les légionelloses, les fluoroquinolones ne sont indiquées qu'en cas de forme grave en réanimation ou

chez le patient immunodéprimé, en monothérapie ou en association avec les macrolides, qui restent les antibiotiques de première ligne pour les formes moins sévères.

Elles n'ont de place ni dans le traitement des **angines**, ni dans celui des **otites** ou **des infections dentaires**.

Infections digestives

Il est possible d'utiliser les fluoroquinolones dans les **infections biliaires** (cholécystites, angiocholites) et **abdominales** (péritonites, sigmoïdites, infection du liquide d'ascite) uniquement si une bêta-lactamine ne peut être utilisée (allergie vraie), et toujours en association (flore polymicrobienne : association avec le métronidazole).

Pour les **diarrhées aiguës bactériennes** (syndrome cholériforme, syndrome dysentérique, syndrome

gastro-entérique) lorsqu'un traitement antibiotique probabiliste est indiqué (non systématique), elles sont positionnées en alternative à l'azithromycine. En cas de documentation, l'utilisation de molécules de spectre plus étroit et/ou de iatrogénie moindre est souhaitable (amoxicilline, cotrimoxazole, ceftriaxone) en se guidant de l'antibiogramme.

Infections ostéoarticulaires

Les fluoroquinolones gardent toute leur place dans le traitement des infections ostéoarticulaires, en particulier staphylococciques (dans ce cas, en association avec un autre antibiotique) ou à bacille Gram négatif⁴. Compte tenu de la durée souvent prolongée du traitement de ces infections, les patients doivent bénéficier d'un suivi spécialisé.



Conclusions

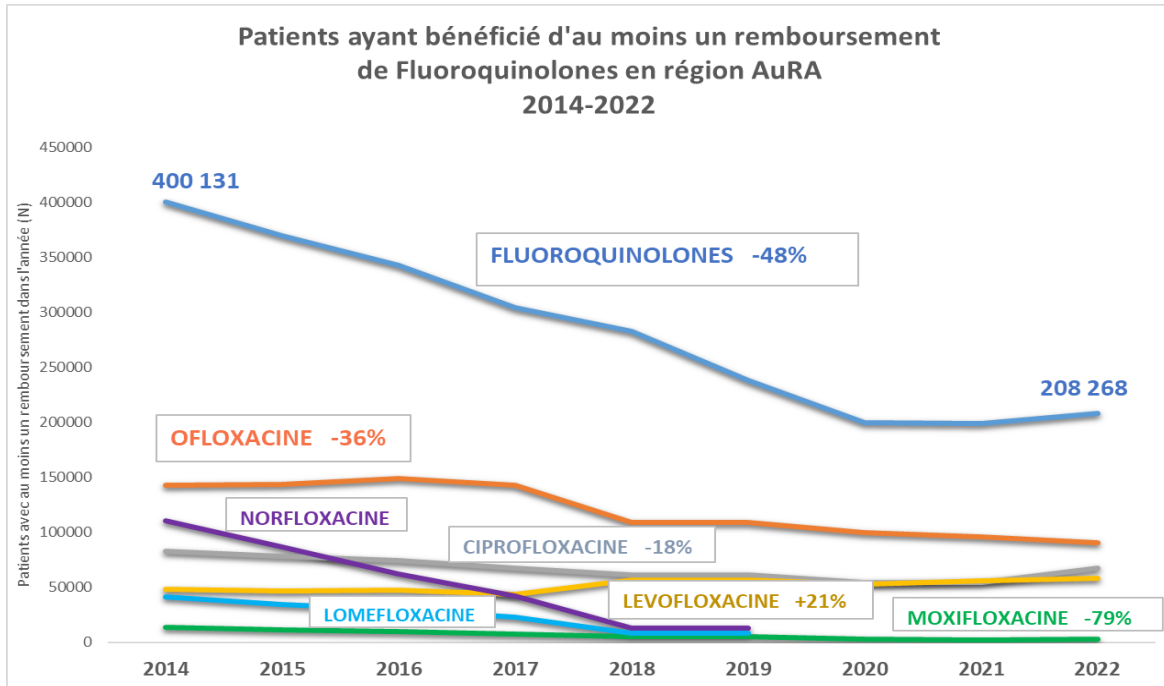
Les fluoroquinolones restent une famille d'antibiotiques très utile compte tenu de leur spectre d'activité et de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, notamment pour le relais oral. Leurs indications sont désormais restreintes à des infections où elles apportent un bénéfice thérapeutique réel par rapport aux autres familles d'antibiotiques comme les β-lactamines. Une actualisation de la mise au point de la SPILF de 2015 est en cours et devrait faciliter leur bon usage.

Tableau : Recommandations relatives aux indications des fluoroquinolones chez l'adulte en 2023

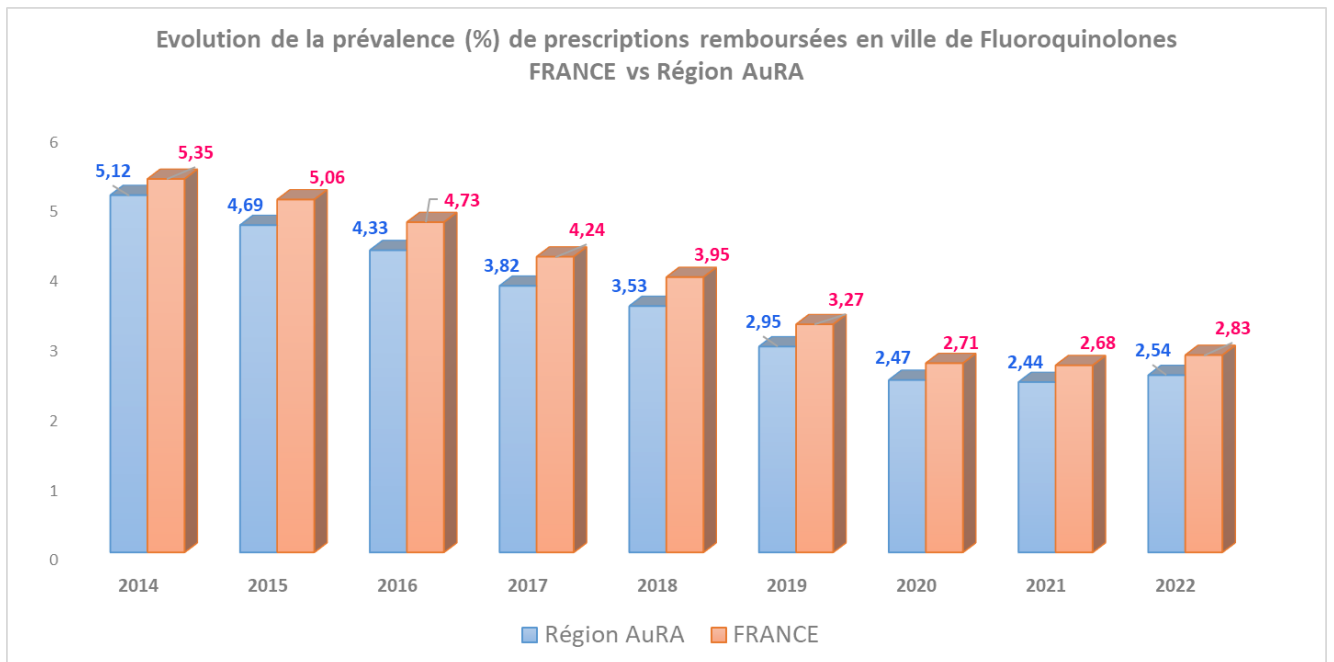
	1 ^e intention	En alternative	Pas d'indication
Angine et rhinopharyngite			X
Otite			X
Infection dentaire			X
Sinusite		X	
Pneumonie		X	
Légionellose	Forme grave, immunodéprimé	X	
Cystite			X
Pyélonéphrite aiguë	En probabiliste (si pas de prise dans les 6 mois)	En relais	
Infection urinaire masculine fébrile		X	
Infections digestives		X	
Infections ostéoarticulaires	Sur documentation		
Infections cutanées			X
Infections sexuellement transmissibles			X

Références bibliographiques : 1. Comité des référentiels de la SPILF. Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral et en établissements de santé. Janvier 2022. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/saisine-dgs-atb-critique-9-fev-22-v3.pdf> | 2. Chidiac, C. et al. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf> | 3. Haute Autorité de Santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. Recommandations de bonne pratique. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes | 4. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations. <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html#uti>

Données d'exposition aux Fluoroquinolones en région AuRA



Données d'exposition aux Fluoroquinolones : France vs Région AuRA



(Source : Medic'AM, SNDS Système National des Données de Santé)

Alertes des Autorités de Santé

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM

30/08/2023 – [Kétamine](#) : une utilisation prolongée entraîne des atteintes graves hépatiques et uronéphrologiques

03/08/2023 – [Valproate et dérivés](#) : risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception

02/08/2023 – Antibiotiques de la famille des [fluoroquinolones](#) administrés par voie systémique ou inhalée : rappel des restrictions d'utilisation

12/07/2023 – [Isotrétinoïne](#) orale : 2 vidéos éducationnelles renforcent l'information destinée aux patients sur le risque tératogène et les troubles psychiatriques

03/07/2023 – [Lamotrigine](#) : attention au risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement

27/06/2023 – [Clomid \(clomifène\)](#) : risque de troubles visuels graves (cécité)

12/06/2023 – L'ANSM classe l'[hexahydrocannabinol \(HHC\) et deux de ses dérivés](#) sur la liste des stupéfiants

25/05/2023 – [Prodilantin \(fosphénytoïne sodique\)](#) : ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans

25/05/2023 – [Théralène \(alimémazine\)](#) : Attention au risque d'erreur médicamenteuse avec la nouvelle pipette

24/05/2023 – Acidose lactique et [metformine](#) : un risque évitable

17/04/2023 – [Inhibiteurs de Janus kinase](#) et traitement des maladies inflammatoires chroniques : restrictions d'utilisation pour diminuer le risque d'effets indésirables graves

05/04/2023 – Les enfants exposés à l'[hydroxychloroquine](#) pendant la grossesse de leur mère courent un risque plus élevé de malformation grave à la naissance

05/04/2023 – L'ANSM rappelle que [l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine](#) ne constituent pas des traitements du Covid-19

05/04/2023 – Comment limiter la survenue des effets indésirables des [collyres mydriatiques](#) chez les enfants ?

01/03/2023 – [Ozempic \(sémaglutide\)](#) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2

PharmacoQuiz

Les réponses !

La bonne réponse :

4

Effet antabuse

Les réactions de photosensibilité, les tendinopathies et un risque d'anévrisme et de dissection aortique sont décrits avec les fluoroquinolones, mais pas l'effet antabuse.

Pour en savoir plus sur les effets indésirables des fluoroquinolones, vous pouvez consulter le dossier thématique disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>.

Pour une information éclairée sur le médicament,
pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

Pour contacter votre CRPV

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

Pour contacter le CRATb

(Grenoble)

Tél. : 04.76.76.75.72

Mail : CRATB-AuRA@chu-grenoble.fr

Pour contacter votre CEIP

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : flibert@chu-clermontferrand.fr

Site Internet : www.addictauvergne.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur Twitter [@reseau_crpv](https://twitter.com/reseau_crpv)

<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>

