Nous vous proposons une sélection d'extraits des lettres d'information du CRPV Bretagne et du CRPV Nord-Pas-de-Calais et Centre d'addictovigilance des Hauts-de-France ainsi que des articles tirés du Pharmacofact proposé par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique.

Vous pouvez retrouver l'intégralité de ces documents via les liens ci-dessous.

CRPV Bretagne
https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/lettre-dinformation-pharmacovigilance-de-bretagne-rennes-brest/

SFPT
https://sfpt-fr.org/pharmacofact-liste

CRPV Pas-de-Calais et Hauts- de-France
https://pharmacovigilance-npdc.fr/breves-de-pharmacovigilance/

LETTRE D'INFORMATION
PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE
RENNES BREST
PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

INFORMATIONS ANSM

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

L'ANSM a publié le 27/04/2023 un point d'actualité rappelant les risques infectieux associés aux AINS ainsi que les règles de bon usage de ces médicaments.

QUELQUES RAPPELS

En septembre 2018, les CRPV bretons avaient fait un point détaillé sur risque infectieux et AINS [1].

Résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance et communication de l'ANSM en 2019

Le 18 avril 2019 [2], l'ANSM avait communiqué les résultats et conclusions de l'enquête nationale de pharmacovigilance, menée par les CRPV de Tours et Marseille, mise en place en 2018 pour investiguer le risque de **complications infectieuses graves associé à la prise** d'un AINS chez l'adulte et l'enfant en se focalisant sur les deux AINS indiqués dans la fièvre et les douleurs légères à modérées les plus utilisés : l'**ibuprofène** et le **kétoprofène**.

Sur l'ensemble des cas rapportés depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène avaient été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité.

Il s'agissait d'**infections sévères de la peau et des tissus mous** (dermohypodermites, fasciites nécrosantes…), de **sepsis**,

d'**infections pleuropulmonaires** (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux…) ou **ORL** compliquées (cellulites, médiastinites...), à l'origine d'**hospitalisations**, de séquelles **voire de décès**.

Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) avaient été observées **après de très courtes durées de traitement** (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie.

Elles étaient survenues alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient prescrits ou pris en automédication contre la fièvre mais également dans de nombreuses autres circonstances telles que des atteintes cutanées bénignes d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte…), des manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire…) ou ORL (dysphagie, angine, otite…).

L'analyse de ces cas ainsi et des données de la littérature (études expérimentales et études de pharmaco-épidémiologie) suggérait que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS.

L'enquête mettait également en évidence la persistance d'une utilisation de ces AINS en cas de varicelle.

L'ANSM rappelait que les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle et doivent être évités dans ce cas. Dans ce contexte, l'ANSM mettait en garde les professionnels de santé, les patients et les parents sur ce risque de complications infectieuses graves susceptibles d'avoir des conséquences sérieuses pour la santé des patients.

Analyse européenne et mesures de minimisation du risque

A la demande de l'ANSM, le Comité européen en charge de l'évaluation des risques et de la pharmacovigilance (PRAC) a **analysé l'ensemble des données disponibles** sur le risque de complications infectieuses et la prise d'AINS (ibuprofène et kétoprofène) [2].

Suite à cette analyse, le PRAC a **conclu en avril 2020** que la prise d'**ibuprofène** ou de **kétoprofène** (par voies orale, rectale ou injectable) peut entrainer, **lors de certaines infections**, un **masquage des symptômes** comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un **retard de prise en charge** du patient avec pour conséquence un **risque de complications de l'infection**.

Le PRAC a également conclu que ce risque concerne des infections bactériennes survenant dans un contexte de varicelle et de pneumonie.

Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé que l'ensemble des documents d'information (notices pour les patients et/ou résumé des caractéristiques du produit) de toutes les spécialités contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène soient modifiées pour mentionner : i) le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne ; ii) une recommandation aux médecins de suivre l'évolution de l'infection en cas d'utilisation de ces médicaments dans ce contexte ; iii) une recommandation aux patients de consulter leur médecin si les symptômes de fièvre et/ou de douleur persistent ou s'aggravent, et d'utiliser l'ibuprofène et du kétoprofène à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement de ces symptômes.

COMMUNICATION ANSM AVRIL 2023

Plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants ayant pris des AINS, sur prescription ou en automédication, ont été **rapportés en** mars **2023** par des CRPV à l'ANSM. Ces complications peuvent survenir y compris en cas de co-prescription d'antibiotiques.

Dans un contexte de recrudescence des infections invasives à streptocoques A en avril 2023, l'ANSM a tenu à rappeler les risques infectieux associés aux AINS ainsi que les règles de bon usage de ces médicaments [2]. **L'encart ci-après reprend les informations pour les patients et les professionnels de santé.**

1. lettre d'info des CRPV n°3 juillet août septembre 2018 (rfcrpv.fr)
2. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM (sante.fr)

√ Privilégiez l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une infection dentaire, une lésion cutanée ou la varicelle.

√ A retenir pour un bon usage des AINS en cas de douleur et/ou fièvre :

- Prescrire et utiliser les AINS à la dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible (3 jours si fièvre, 5 jours si douleurs)
- Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- Ne pas prendre en même temps un autre AINS
- Eviter les AINS en cas de varicelle.

√ Parents, si la température de votre enfant ne dépasse pas 38,5° C, il n'est pas nécessaire de lui donner un médicament contre la fièvre. Des gestes simples permettent de le soulager, avant d'envisager l'administration d'un médicament contre la fièvre : lui enlever des épaisseurs de vêtements, sans le déshabiller complètement ; l'installer dans une pièce fraîche et aérée (entre 18 et 20°C). Donnez-lui souvent à boire de l'eau fraîche, même s'il ne vous le demande pas.

Si vous êtes actuellement traité au long cours par un anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple pour une pathologie rhumatismale, n'arrêtez pas votre traitement et rapprochez-vous de votre médecin si vous avez des doutes, notamment en cas de fièvre.

Tous les AINS sont contre-indiqués à partir du début du 6e mois de grossesse et leur utilisation doit se faire avec précaution avant cette période.

Risque de réaction croisée entre Selexid® (pivmécillinam) et pénicilline

Le dossier médical de ma patiente mentionne une allergie aux pénicillines (sans précisions). Elle présente une infection urinaire documentée à E Coli phénotype sauvage sensible à amoxicilline (1ère intention), pivmécillinam (2ème intention) et nitrofurantoïne (3ème intention). L'amoxicilline ne peut être utilisée chez cette patiente du fait de son allergie mais y a-t-il un risque de réaction croisée avec le Selexid® (pivmécillinam), arrivant en 2ème intention dans la prise en charge des cystites simples selon la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) ?

Un travail bibliographique récent de 2020 [1] confirme que le **risque d'allergie croisée entre les différentes pénicillines** est **élevé**, et, en cas d'antécédent d'allergie immédiate ou retardée à une pénicilline, il est déconseillé d'en administrer une autre sans exploration allergologique préalable. Devant toute suspicion d'hypersensibilité à une bêta-lactamine, il est préconisé de réaliser une exploration allergologique pour confirmer la nature allergique de la réaction et rechercher de possibles alternatives thérapeutiques.

QUELQUES RAPPELS SUR LE PIVMECILLINAM

Le Selexid® est indiqué chez la femme adulte dans le traitement des cystites aiguës non compliquées, des cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques, et des bactériuries asymptomatiques gravidiques. Il s'agit d'une pénicilline à large spectre (amidinopénicilline) ; c'est un bioprécurseur du mécillinam, antibiotique actif apparenté chimiquement à la famille des bêta-lactamines.

La monographie du Selexid® indique, à la rubrique « contre-indication », qu'un « ***antécédent d'hypersensibilité*** *(sans précisions)* ***aux pénicillines*** *ou un antécédent d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par exemple anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par exemple une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame) sont des* ***contre-indications*** *à un traitement par pivmécillinam ». La rubrique « précautions d'emploi » précise qu'« avant de débuter un traitement par pivmécillinam, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines. Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant* des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ».

POSITIONNEMENT DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS URINAIRES

Le pivmécillinam fait partie depuis les **années 1980** des antibiotiques **recommandés en première intention** dans le traitement des infections urinaires dans les **pays scandinaves** en raison d'un **taux de résistance très faible, d'un faible impact sur le microbiote intestinal, d'une excellente tolérance**, y compris en traitement prolongé, et de son **innocuité en cours de grossesse** [2].

En **France**, la SPILF le positionne, **depuis décembre 2015**, en **2ème intention dans la prise en charge de la cystite aiguë simple** (traitement sur 5 j) après la fosfomycine trometamol (dose unique de 3g) **et** de la **cystite aiguë à risque de complication** (traitement de 7 j) derrière l'amoxicilline. Cette molécule se positionne en **2ème intention dans la colonisation gravidique ainsi que dans la cystite gravidique en probabiliste** (derrière la fosfomycine trométamol) [3].

SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE - FOCUS SUR LE RISQUE D'EFFET INDESIRABLE IMMUNO-ALLERGIQUE ET DE REACTION CROISEE

La déclaration d'un cas d'hépatite grave attribué au pivmécillinam a conduit l'ANSM à demander au CRPV Centre Val de Loire une enquête de pharmacovigilance afin de vérifier le profil de sécurité de Selexid®. Tous les cas d'effets indésirables (EI) rapportés avec Selexid® et déclarés aux CRPV ou à la firme entre le début de la commercialisation et le 30/06/2019 ont été analysés. Le 1er rapport du suivi national de pharmacovigilance du Selexid® a été présenté au sein du Comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance à l'ANSM le 22/10/2019 [4-5].

L'analyse a porté sur 73 cas (61 notifiés aux CRPV et 12 à la Firme) : 40 cas (55%) graves et 33 cas (45%) non graves. Les 40 cas graves sont survenus chez 36 femmes (90 %) et 4 hommes (10%), d'âge médian 73,5 ans [min-max : 18 - 96].

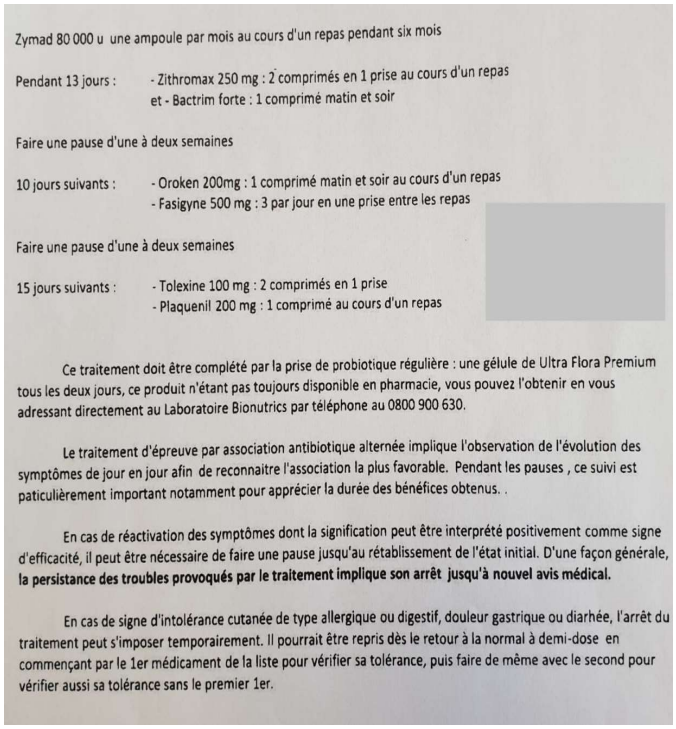
Les **EI** **immunoallergiques aigus arrivaient au second rang** (n=22), derrière les manifestations gastro-intestinales, et la moitié étaient graves. Il s'agissait de **manifestations immunoallergiques aiguës, dont 2 anaphylaxies grade II/III, d'urticaires et d'exanthèmes maculo-papuleux souvent sévères**.

Pour au moins 2 patients, alors que la monographie met en garde sur l'utilisation de ce traitement en cas de réaction antérieure à des molécules apparentées, **l'antécédent d'allergie aux bêta-lactamines n'avait pas été pris en compte (dont une prescription de Selexid® en relais de l'amoxicilline stoppée pour allergie cutanée)**. Ceci témoigne d'une méconnaissance de la structure de cet antibiotique, qui est une aminopénicilline, et du risque de réaction croisée qui y est associé.

Le rapporteur émettait notamment la proposition suivante : « Dans la monographie du Selexid® (rubrique EI), seul le risque d'urticaire est listé ainsi que le terme générique « Réaction anaphylactique» ; il est donc proposé que soit listé dans la monographie le risque de choc anaphylactique, en raison de 8 cas européens et d'une disproportionnalité statistique dans la base européenne et dans la base mondiale ». Le risque de choc anaphylactique apparait désormais dans le RCP du Selexid® en tant qu'EI dont la fréquence reste indéterminée (EI identifié lors de la période post-commercialisation).

Que penser des prescriptions d'anti-infectieux en cas de suspicion de maladie de Lyme chronique ?

Depuis septembre 2020, le CRPV de Brest a été sollicité par des pharmaciens d'officine et des infectiologues (référents de maladies vectorielles) au sujet de prescriptions d'anti-infectieux en mésusage pour des suspicions de maladie de Lyme chronique.



Zymad 80 000 u une ampoule par mois au cours d'un repas pendant six mois

Pendant 13 jours : - Zithromax 250 mg : 2 comprimés en 1 prise au cours d'un repas
et - Bactrim forte : 1 comprimé matin et soir

Faire une pause d'une à deux semaines

10 jours suivants : - Oroken 200mg : 1 comprimé matin et soir au cours d'un repas
- Fasigyne 500 mg : 3 par jour en une prise entre les repas

Faire une pause d'une à deux semaines

15 jours suivants : - Tolexine 100 mg : 2 comprimés en 1 prise
- Plaquenil 200 mg : 1 comprimé au cours d'un repas

Ce traitement doit être complété par la prise de probiotique régulière : une gélule de Ultra Flora Premium tous les deux jours, ce produit n'étant pas toujours disponible en pharmacie, vous pouvez l'obtenir en vous adressant directement au Laboratoire Bionutrics par téléphone au 0800 900 630.

Le traitement d'épreuve par association antibiotique alternée implique l'observation de l'évolution des symptômes de jour en jour afin de reconnaitre l'association la plus favorable. Pendant les pauses , ce suivi est paticulièrement important notamment pour apprécier la durée des bénéfices obtenus. .

En cas de réactivation des symptômes dont la signification peut être interprété positivement comme signe d'efficacité, il peut être nécessaire de faire une pause jusqu'au rétablissement de l'état initial. D'une façon générale, **la persistance des troubles provoqués par le traitement implique son arrêt jusqu'à nouvel avis médical.**

En cas de signe d'intolérance cutanée de type allergique ou digestif, douleur gastrique ou diarhée, l'arrêt du traitement peut s'imposer temporairement. Il pourrait être repris dès le retour à la normal à demi-dose en commençant par le 1er médicament de la liste pour vérifier sa tolérance, puis faire de même avec le second pour vérifier aussi sa tolérance sans le premier 1er.

Figure 1 : exemple de prescription

Il s'agit d'un traitement d'épreuve par alternance d'anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires), parfois prescrits chez des enfants, sur des périodes d'une à 2 semaines. Le traitement peut durer au-delà de 1 mois. Les prescriptions spécifient que ces alternances de traitement en monothérapie ou en association impliquent l'observation de l'évolution des symptômes de jour en jour afin de reconnaitre l'association la plus favorable (exemple de prescription en figure 1).

Les monothérapies comprennent :

azithromycine, praziquantel, ivermectine, albendazole, secnidazole, fosfomycine, et les associations fixes suivantes : atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantrine.

Les associations retrouvées sont :

- ✓ atovaquone-proguanil / métronidazole,
- ✓ azithromycine / sulfaméthoxazole-triméthoprime,
- ✓ cefixime /tinidazole,
- ✓ doxycycline / hydroxychloroquine,
- ✓ fluconazole / hydroxychloroquine.

Les posologies sont généralement celles recommandées dans l'AMM des différents produits.

Un traitement probiotique / vitaminique est parfois associé, à la charge du patient.

La prescription précise que ces traitements peuvent être mal tolérés, imposant une surveillance par le patient lui-même.

Ces alternances de traitements en monothérapie ou en association ne sont recommandées par aucune société savante [1] et sont potentiellement à risque.

En cas de questions relatives à la maladie de Lyme, il existe en Bretagne un centre de référence interrégional (CHU de Rennes), ainsi que 5 centres de compétence hospitaliers (dont le CHU de Brest) [2].

1. https://www.infectiologie.com/fr/actualites/recommandations-lyme-2019_-n.html
2. https://www.bretagne.ars.sante.fr/organisation-de-la-prise-en-charge-de-la-maladie-de-lyme-et-des-autres-maladies-vectorielles-tiques

Extrait la lettre d'information n°4-avril-mai-juin 2020 du CRPV Bretagne
Anti-infectieux en mésusage pour suspicion de maladie de Lyme chronique
https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2021/01/lettre-dinfo-des-CRPV-n4-octobre-novembre-decembre-2020.pdf

Comme le rappelle l'éditorial d'un numéro récent des Brèves de pharmaco-addictovigilance (juillet-septembre 2023) du CRPV de Lille, les risques liés à la prise des fluoroquinolones sont très bien établis et ont conduit depuis plusieurs années à restreindre les indications de prescription de ces molécules : troubles musculosquelettiques (douleurs et ruptures tendineuses en particulier), cardiovasculaires (troubles du rythme), dermatologiques à type de photosensibilité, neuropsychiatriques (troubles psychotiques)… Ils peuvent se révéler, pour certains, sévères par leur caractère invalidant mais également persistant parfois.
Comme le rappelait une nouvelle fois l'ANSM cet été 2023 (https://ansm.sante.fr/dossiersthematiques/fluoroquinolones), pour limiter ces risques, il est important de respecter les indications et les non-indications de ces antibiotiques : entre autres, ils ne doivent plus être prescrits en 1ère intention dans la cystite non compliquée, l'exacerbation aiguë de bronchite chronique et de BPCO, la rhino-sinusite bactérienne aiguë et l'otite moyenne aiguë.

Vous retrouverez ci-dessous un extrait la lettre d'information n°2 - avril-mai-juin 2020 du CRPV Bretagne concernant « les effets indésirables invalidants et persistants des fluoroquinolones » et un Pharmacofact (février 2023), diffusé par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, intitulé « Les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante ».

Effets indésirables invalidants et persistants des fluoroquinolones

Le CRPV a reçu récemment deux questions concernant deux patientes, âgées de 22 et 42 ans qui ont développé des EI persistants et invalidants à la suite d'un traitement de courte durée par lévofloxacine. La plus jeune des patientes, sportive professionnelle, présentait des douleurs musculaires invalidantes persistantes malgré l'arrêt de la lévofloxacine plus de 3 mois auparavant ; l'autre patiente présentait, alors que le traitement par lévofloxacine était terminé depuis plus de 2 ans, des EI persistants neurologiques (aphasie, douleurs neuropathiques, hypoesthésie) et musculosquelettiques (douleurs intenses des tendons d'Achille et de l'arrière des genoux) ; chez cette patiente, les premiers symptômes étaient apparus dès la première prise de lévofloxacine. Ces deux patientes étaient en très bon état général avant le traitement par fluoroquinolone (FQ). Les cliniciens souhaitaient savoir si les fluoroquinolones (FQ) peuvent induire des effets indésirables (EI) persistants.

DONNEES DE LA LITTERATURE

Les EI persistants des FQ sont encore peu décrits dans la littérature.

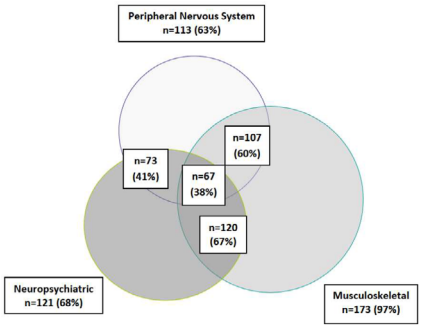
La plus grande série de cas décrite est celle publiée dans un rapport de l'agence américaine du médicament (FDA) en 2015, concernant 178 patients, jusque-là en bon état général, et qui ont présenté des EI persistants plus de 30 jours après l'arrêt des FQ [1-2].
Ces patients étaient âgés de 48 ans en moyenne avec une prédominance féminine (78%). Toutes les FQ étaient impliquées (principalement la lévofloxacine, la ciprofloxacine et la moxifloxacine) ; les FQ avaient été prescrites pour des infections urinaires, des sinusites et/ou des bronchites.
Le délai d'apparition des symptômes après le traitement par FQ était rapide (délai médian de 3 jours) ; dans environ 10% des cas, les symptômes sont apparus plus de 10 jours après l'arrêt de la FQ. La durée moyenne des symptômes au moment du signalement ou du dernier suivi disponibles était de 14 mois, et la durée maximale rapportée était de 9 ans. Le rapport de la FDA souligne que la durée réelle des symptômes reste mal estimée en l'absence de suivi régulier.

Les symptômes rapportés étaient principalement :

- Musculosquelettiques (97% des patients) : douleurs articulaires, tendineuses et/ou musculaires, tendinopathies, faiblesse musculaire.
- Neuropsychiatriques (68% des patients) : fatigue, insomnie, anxiété, céphalées sévères, vertiges.
- Neurologiques périphériques (63% des patients) : principalement des neuropathies périphériques.
- Sensoriels : troubles visuels, acouphènes.

La majorité des patients présentaient plusieurs symptômes.

Diagramme de Venn des principaux symptômes rapportés par les patients dans les 178 cas du rapport de la FDA (1)



Par ailleurs, plusieurs auteurs ont rapporté des cas ou séries de cas de moindre envergure d'EI persistants des FQ.

Extrait la lettre d'information n°2 -avril-mai-juin 2020 du CRPV Bretagne
Vos questions au CRPV : Effets indésirables invalidants et persistants des fluoroquinolones
https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/10/Lettre-dinfo-des-CRPV-n%C2%B02-avril-mai-juin-2020.pdf

Cohen et al. avaient décrit en 2001 les cas de 45 patients ayant développé une neuropathie périphérique rapidement après la prise d'une FQ (24 heures à 14 jours après initiation du traitement) [3]. Sur 45 cas, 21 (47%) avaient signalé des anomalies sensitives et motrices du système nerveux périphérique (SNP) ; 20 (44%) uniquement des anomalies sensitives et 4 (9%) uniquement des anomalies motrices. Par ailleurs, 93% des patients avaient présenté des symptômes hors SNP : symptômes touchant le SNC (78%), symptômes musculosquelettiques (73%), atteintes des sens (42%) … La durée des symptômes était supérieure à 1 mois dans 41 cas sur 45 (91 %), à 3 mois dans 32 cas (71 %), à 1 an dans 26 cas (58 %) et à 2 ans dans 12 cas (27 %). Des patients ont présenté une persistance des symptômes jusqu'à 6 ans après l'exposition (certains cas étaient toujours en cours d'évolution au moment de la publication).

Golomb et al. ont décrit plus récemment 4 cas d'EI persistants après la prise de FQ [4] ; ces cas mettent en évidence l'apparition potentielle de tableaux graves, persistants et retardés, regroupant plusieurs symptômes à type de d'EI tendineux et musculaires, mais également cognitifs, psychiatriques, nerveux périphériques, gastro-intestinaux et endocriniens. Ils pouvaient conduire à un handicap important, d'autant plus marqué qu'ils survenaient chez des personnes auparavant en bon état général.

Restrictions d'indications des FQ (ANSM, avril 2019) (d'après [1]) :

Indications dans lesquelles les FQ **ne doivent plus être utilisées**:

- infections non sévères ou spontanément résolutives (par exemple : pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- prévention de la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses ;
- infections non bactériennes, (p ex prostatite (chronique) non bactérienne) ;
- infections de sévérité légère à modérée (p ex cystite non compliquée, exacerbation aiguë de bronchite chronique et BPCO, rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), sauf si alternatives inappropriées /
- patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou FQ.

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ces EI persistants ne sont pas élucidés. De nombreuses hypothèses sont évoquées dans le rapport de l'EMA : stress oxydatif et toxicité mitochondriale, inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire, induction d'apoptose, ischémie ou propriétés chélatrices des FQ sur les ions métalliques. Selon Michalak et al. [5], si certaines de ces hypothèses pourraient expliquer la survenue d'EI persistants, elles restent complètement théoriques. Aussi, en l'absence de mécanisme identifié, il n'est malheureusement pas possible à l'heure actuelle de proposer un traitement à ces EI persistants sous FQ.

MESURES PRISES PAR LES AUTORITES DE SANTE

En 2017, à la demande des autorités de santé allemandes, le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) a analysé les données disponibles sur les cas d'EI durables et invalidants des quinolones et FQ recensés en Europe. A la suite de l'analyse du PRAC, des restrictions d'utilisation ont été mise en place pour les FQ au niveau européen. Elles ont été relayées par l'ANSM en avril 2019 [6].

Les monographies des FQ ont été mises à jour pour faire figurer ce risque : la rubrique « Mise en garde et Précautions d'emploi » mentionne ainsi que : « de très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par (fluoro)quinolone doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical ». La lettre aux professionnels de santé de l'ANSM (avril 2019) ajoute que les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et de consulter leur médecin dès l'apparition de symptômes tels que des douleurs ou une faiblesse musculaire et des douleurs ou gonflements des articulations.

L'EMA a organisé une consultation publique en juin 2018 afin notamment d'entendre les patients présentant des EI persistants des FQ. Ces patients rapportaient, outre le caractère invalidant de ces EI, les difficultés liées à l'errance diagnostique, certains médecins n'étant pas informés de la possible survenue de ces EI.

AU TOTAL

Les FQ sont décrites pour induire, de façon très rare, des EI persistants qui affectent principalement la sphère musculosquelettique, neurologique et psychiatrique. Ces EI peuvent survenir même chez les patients traités sur de courtes durées, et il n'existe actuellement pas de prise en charge codifiée. Les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter leur traitement par FQ dès l'apparition des premiers symptômes.

1. U.S. Food and Drug Administration/Antimicrobial Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. (2015). The Benefits and Risks of Systemic Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis (ABS), Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Patients Who Have Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ABECB-COPD) and Uncomplicated Urinary Tract Infections (uUTI). Washington, DC.
2. Bennett AC et al. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. Expert Opin Drug Saf 2019; 18(11):1055-1063.
3. Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. Ann Pharmacother 2001; 35(12): 1540-7
4. Golomb BA et al. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. BMJ Case Rep 2015. doi:10.1136/bcr-2015-209821.
5. Michalak K et al. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:8023935
6. https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante

Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Publié dans Pharmacofact.

#F009 Les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante

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.[1]
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.[2] 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.

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)
- Lévofloxaxine (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 bénéfice/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 résolutives ;
- 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.[3] 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.[4] 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.[5,6] 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.[4] 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 est 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).[7] 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.[8] 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.[9]

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 létal.[10,11] Les facteurs favorisant 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.[12–14] 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.[12] 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

1. Actualité - L'ANSM publie un dossier thématique sur les antibiotiques fluoroquinolones - ANSM. Accessed February 3, 2023. https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-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. https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm;jsessionid=NoWZE6tmHOZhERKP5kv5CV7t8JVVoSGVt1C3vSKRHPAl1BMzNvHj!1533773749?id=46976
3. 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/jcms/c_2722914/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-pyelonephrite-aigue-de-la-femme
4. 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
5. 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
6. 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
7. Maumus-Robert S, Bérard X, Mansiaux Y, Tubert-Bitter P, Debette S, Pariente A. Short-Term Risk of Aortoiliac Aneurysm or Dissection Associated With Fluoroquinolone Use. J Am Coll Cardiol. 2019;73(7):875-877. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.012

8. 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
9. Information de sécurité - Fluroquinolones 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
10. 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
11. 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.0000000000008273
12. 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
13. 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
14. 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

Dernière mise à jour le 13 février 2023.

Centre Régional de Pharmacovigilance Nord – Pas-de-Calais et Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France
C.H.U. Lille

Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Littérature - Antibiothérapie orale : risque augmenté de cancer colorectal précoce ?

Une étude récente a comparé l'exposition et la consommation d'antibiotiques oraux entre les patients diagnostiqués d'un cancer colorectal et les patients non atteints de cancer. Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective à partir des données de la base nationale écossaise PCCIUR sur la période 1999 – 2011, qui contient les informations démographiques, cliniques et diagnostiques de plus de 2 millions de patients.
Les cas atteints de cancer colorectal étaient exclus s'ils présentaient un antécédent de cancer, si un autre cancer primitif était diagnostiqué ou si la localisation du cancer était anale (du fait de l'association à l'infection par HPV).
Les témoins, non atteints de cancer, ont été appariés selon l'âge, le sexe et l'année d'enregistrement dans la base PCCIUR.
Pour les cas et les témoins, les patients avec des conditions prédisposant aux cancers colorectaux (ex : MICI) ou immunodéprimés étaient exclus.
Les cas et les témoins ont été catégorisés en 2 groupes selon l'âge (plus ou moins de 50 ans), pour s'intéresser spécifiquement au risque de cancer colorectal précoce.
L'exposition aux antibiotiques oraux (identifiée par les prescriptions et les dispensations) a été catégorisée par famille thérapeutique et par durée de traitement.

43036 patients ont été inclus dans l'étude, dont 445 cas versus 7458 témoins appariés chez les patients de moins de 50 ans et 1890 cas versus 28528 témoins appariés chez les patients de 50 ans ou plus.
Les auteurs retrouvaient un sur risque d'exposition aux antibiotiques chez les patients avec un cancer du côlon, que ce soit pour les moins de 50 ans (OR = 1,49 [1,07-2,07], p = 0,018) ou pour les plus de 50 ans (OR = 1,09 [1,01-1,18], p = 0,029). Ce sur-risque ne variait pas en fonction de l'antibiotique (classe et mécanisme). Le trop faible nombre de cas ne permettait pas de déterminer si la durée totale de l'antibiothérapie était associée à un risque de cancer du côlon. Les auteurs ne retrouvaient pas de sur-risque d'exposition aux antibiotiques dans le cadre des cancers rectaux, quel que soit le groupe d'âge.

Divers mécanismes, conséquences de l'altération du microbiote intestinal induite par la prise d'antibiotiques oraux, sont évoqués par les auteurs : modification de la réponse immunitaire digestive, colonisation par des bactéries pathogènes, inflammation de l'épithélium, …

D'autres études seront bien sûr nécessaires pour confirmer la réalité clinique de ce potentiel sur-risque iatrogène pour le cancer du côlon précoce, mais justifie d'emblée l'importance de la limitation raisonnée des prescriptions d'antibiotiques, dans un contexte où l'incidence des cancers colorectaux chez les jeunes de 20 à 30 ans augmente d'environ 8 % chaque année en Europe[2].

(1) Boeckel TP Van et al. Lancet Infect Dis. 2014;14:742–50.
(2) Vuik FER et al. Gut. 2019;68:1820–6.
(3) Hofseth LJ et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020.

Vos questions : linézolide et adaptation posologique chez l'insuffisant rénal

Nous avons récemment été interrogés concernant un patient atteint d'insuffisance rénale chronique sévère qui a présenté une pancytopénie environ dix jours après l'introduction d'un traitement par linézolide à la posologie habituelle recommandée chez le sujet normorénal, de 600 mgx2/j pour une infection cutanée. Les cliniciens souhaitaient savoir si l'insuffisance rénale pouvait avoir favorisé la survenue de la myélotoxicité.

La myélotoxicité du linézolide est bien décrite, avec 12,9 % des patients traités qui développent une thrombocytopénie et 5,6 % qui développent une anémie. La leucopénie voire la pancytopénie sont moins fréquentes mais bien décrites. Cette myélotoxicité est favorisée avec certitude par la durée de traitement mais l'accumulation de la molécule pourrait également impacter (1). Actuellement les données de la monographie ne sont pas très claires en ce qui concerne l'ajustement de la posologie chez l'insuffisant rénal. Actuellement, selon la monographie, aucun ajustement à la fonction rénale n'est nécessaire. Néanmoins, la monographie signale une accumulation des métabolites du linézolide (concentrations x 10) en 4.2. Posologie et en 5.2. Pharmacocinétique, une utilisation avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels en 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi, et un risque majoré de myélotoxicité chez l'insuffisant rénal sévère, devant conduire à une surveillance renforcée de la NFS, en 4.4. également. Ainsi, le rôle de la fonction rénale sur l'élimination du linézolide apparait bien être un sujet et la question d'un impact sur les effets hématologiques du linézolide, bien pertinente.
Plusieurs éléments dans la littérature vont dans le sens d'un impact : tout d'abord, d'après une étude de pharmacocinétique, chez le patient normorénal ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée, le linézolide est majoritairement éliminé par voie urinaire (80 %), selon une cinétique non linéaire, avec une demi-vie de 5 à 7 heures (2). La monographie mentionne cependant une clairance extra-rénale représentant 65 % de la clairance totale du linézolide (en 5.2). De plus, chez l'insuffisant rénal sévère, le linézolide et ses métabolites s'accumulent (x2 et x3 respectivement), avec une compensation par élimination extra-rénale (3,4). Enfin, l'hématotoxicité du linézolide serait plus fréquente chez l'insuffisant rénal (5-7).
Ainsi, le groupe de travail SPILF (société de pathologie infectieuse de langue française) - Groupe GPR (guide de prescription et rein), sur la base de considérations PK/PD et des cas de pharmacovigilance, recommandent conjointement une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal sévère (DFG<30mL/min), à 600mg/j, hors infections sévères en réanimation, pour diminuer le risque d'hématotoxicité.
A noter, le tédizolide, autre molécule de la classe des oxazolidinones, ne s'accumule pas chez l'insuffisant rénal, et présente une moindre hématotoxicité. Nous ne savons pas, à l'heure actuelle, si la myélotoxicité sous linézolide est un facteur qui conduit à un risque accru de myélotoxicité sous tédizolide. Cependant, quelques cas d'hématotoxicité sous linézolide résolutifs sous tédizolide ont été décrits (8-9).
Au total, le risque d'hématotoxicité sous linézolide pourrait bien être majoré en cas d'accumulation et une insuffisance rénale peut y participer. Chez l'insuffisant rénal sévère avec DFG<30mL/min, il est recommandé par la SPILF d'adapter la posologie de linézolide à 600mg/j. Dans tous les cas, une surveillance régulière de la NFS est nécessaire.

(1) Crass RL et al. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:1–10.
(2) Slatter JG et al. Drug Metab Dispos 2001; 29(8): 1136-45.
(3) Souza E et al. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Apr 21;64(5):e00027-20.
(4) Brier ME et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(9): 2775-80.
(5) Cossu AP et al. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(1):23-8.
(6) Matsumoto K et al. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(3):242-7.
(7) Matsumoto K et al. Int J Antimicrob Agents 2010; 36(2): 179-81.
(8) Kobayashi S et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2021 Sep;59(9):627-629.
(9) Ueda T et al. J Infect Chemother. 2022 Jul;28(7):1023-1028.