

PLUS RISQUÉ QU'ANNONCÉ

Fluoroquinolones : cibler de plus en plus leur utilisation

● **Suite à une réévaluation européenne des fluoroquinolones, l'information sur leurs effets indésirables persistants a été renforcée, et leurs indications ont été restreintes.**

Les fluoroquinolones forment un groupe relativement homogène d'antibiotiques à large spectre, généralement efficaces dans des infections systémiques (1). En France au 3 avril 2019, six fluoroquinolones sont disponibles par voie orale ou parentérale : la *ciprofloxacin*e (Ciflo^x ou autre), la *loméfloxacin*e (Logiflo^x ou autre), la *moxifloxacin*e (Izilo^x ou autre), la *norfloxacin*e (Norfloxacin EG^o ou autre), l'*ofloxacin*e (Ofloce^t ou autre) et un de ses isomères, la *lévofloxacin*e (Tavanic^o ou autre). Avant l'arrivée des fluoroquinolones, les quinolones dites de première génération, telles que la *fluméquine* (Aporone^o), étaient utilisées dans les infections urinaires (1).

Profil d'effets indésirables de plus en plus chargé.

Les tendinopathies avec ruptures tendineuses liées à la prise de fluoroquinolone (y compris en prise unique ou par voie auriculaire), par atteinte des fibres de collagène, sont des effets indésirables connus depuis le début des années 1990 (1,2). En 2016, des troubles musculosquelettiques (à type de douleurs, d'atteintes musculaires, articulaires ou tendineuses) persistant après l'arrêt du traitement chez des patients ayant reçu une fluoroquinolone ont conduit l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) à en restreindre l'utilisation. D'autres effets indésirables graves ont été mis en évidence dans les années 2010 : décollements de rétine, anévrismes ou dissections aortiques. Le mécanisme évoqué est aussi une atteinte des fibres de collagène, comme pour les atteintes tendineuses (1,3,4).

Les fluoroquinolones exposent aussi à des diarrhées comme tous les antibiotiques ; effets indésirables neuropsychiques (dont céphalées, vertiges, insomnies, convulsions, confusions, hallucinations, tentatives de suicide) ; photosensibilisations ; neuropathies périphériques. Par rapport aux autres fluoroquinolones, la *moxifloxacin*e a une balance bénéfices-risques défavorable car elle expose en plus à des hépatites fulminantes, à des réactions cutanées bulleuses, et à un risque plus élevé de torsades de pointes (lire "Fluoroquinolones : morts d'origine cardiovasculaire" p. 348) (1).

Information renforcée sur les effets indésirables persistants. En 2018, le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a examiné les données de la base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance) sur les effets indésirables persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants, voire potentiellement irréversibles des quinolones et des fluoroquinolones utilisées par voie orale,

parentérale, ou par voie inhalée, ainsi que des données de publications internationales. Le PRAC a aussi pris en compte des témoignages de patients et de soignants. 2 141 cas, issus d'EudraVigilance, ont été colligés, dont 286 cas pour lesquels aucun autre facteur de risque que l'exposition à une fluoroquinolone n'a été identifié. Parmi les 286 cas, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés incluaient : tendinopathies ; douleurs ; troubles neurologiques ; troubles musculosquelettiques ; troubles des sens ; troubles psychiques (5,6).

Suite à cet examen, le PRAC a proposé d'harmoniser et de renforcer l'information des résumés des caractéristiques (RCP) et des notices des spécialités à base de fluoroquinolones disponibles dans l'Union européenne. Les libellés adoptés précisent notamment que :

- ces effets indésirables persistants, invalidants, voire irréversibles concernent « *différents organes, parfois avec atteintes multiples* » : tendinopathies, arthralgies ; douleur des extrémités ; troubles de la marche ; neuropathies et paresthésies incluant des faiblesses musculaires ; dépression ; troubles de la mémoire ; troubles du sommeil ; troubles de la vision, de l'audition, de l'odorat et du goût ;
- les tendinopathies peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement par fluoroquinolone ;
- le risque de tendinopathies est accru chez certains patients, dont ceux atteints d'insuffisance rénale ou ayant eu une transplantation d'organe (6).

Restriction des indications. Compte tenu des effets indésirables, le PRAC a recommandé que :

- les fluoroquinolones soient utilisées en dernier recours dans les cystites aiguës simples, les exacerbations aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives, les sinusites aiguës bactériennes, et les otites moyennes aiguës ;
- leur utilisation ne soit plus autorisée dans les infections dans lesquelles leur intérêt est marginal (par exemple pharyngites, bronchite aiguë, septicémie, prévention des infections urinaires) (6).

Le PRAC a considéré que la balance bénéfices-risques des fluoroquinolones est favorable dans diverses autres situations, par exemple les infections urinaires compliquées, les infections génitales ou gynécologiques, certaines infections pulmonaires. Le PRAC s'est aussi prononcé pour la suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) des quinolones dites de première génération, considérant que leur efficacité est trop limitée en regard des effets indésirables identifiés (6).

Début 2019, l'ensemble de ces recommandations a été validé par la Commission européenne. Au 11 avril 2019 en France, le retrait de la *fluméquine* a été annoncé, les RCP et les notices des fluoroquinolones n'ont pas été modifiés (6).

En pratique Les restrictions d'indications des fluoroquinolones adoptées au niveau européen sont cohérentes compte tenu des effets indésirables mis en évidence au fil des décennies, et qui pèsent lourd dans leur balance bénéfices-risques. L'utilisation de ces antibiotiques est à réserver à des situations où leur efficacité apporte un avantage clinique important par rapport aux autres antibiotiques disponibles, qui justifieraient d'exposer les patients à des effets indésirables particulièrement graves ou handicapants, parfois à distance de leur prise.

©Prescrire

LE SEGMENT-CLÉ DU MOIS

**-prazole**

Selon la nomenclature des dénominations communes internationales (DCI) établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la DCI des antiulcéreux dérivés du benzimidazole se termine par le segment-clé **-prazole** (1). Ces antiulcéreux sont des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) au niveau de la paroi gastrique. Ils diminuent ainsi la sécrétion gastrique acide (2).

Au 3 avril 2019, 5 substances comportant ce segment-clé sont autorisées en France : le *lansoprazole* (Lanzor^o, Ogast^o ou autre) ; l'*oméprazole* (Mopral^o ou autre) et un de ses isomères, l'*ésoméprazole* (Inexium^o ou autre) ; le *pantoprazole* (Eupantol^o, Inipomp^o ou autre) ; et le *rabéprazole* (Pariet^o ou autre).

Le profil d'effets indésirables de ces médicaments est principalement constitué de : troubles neuro-psychiques (céphalées, vertiges, fatigues, paresthésies, visions troubles, insomnies) ; troubles digestifs (diarrhées, constipations, nausées et vomissements, flatulences, douleurs abdominales) ; rebond d'acidité gastrique à l'arrêt rendant difficile le sevrage ; anémies ; possibles augmentations de certaines infections digestives ; pneumonies bactériennes ; arthralgies, myalgies ; atteintes immunoallergiques ; hyponatrémies. Des études ont montré une mortalité plus grande sous IPP en traitement de longue durée que sous antihistaminique H2 (2).

Le segment-clé **-prazole** est à distinguer du segment-clé **-piprazole** qui désigne les psychotropes dérivés de la phénylpipérazine, comme l'*aripiprazole* (Abilify^o ou autre) (3).

©Prescrire

Sources 1-World Health Organization "The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (stem book 2018)" : 147. 2- "Inhibiteurs de la pompe à protons" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2019. 3- "Le segment-clé du mois : -piprazole" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (409) : 824.

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Fluoroquinolones" + "Acide pipéridique ou fluméquine" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2019.
- 2- Prescrire Rédaction "Tendinopathies achilléennes sous fluoroquinolones" *Rev Prescrire* 1992 ; 12 (123) : 543.
- 3- Prescrire Rédaction "Fluoroquinolones et troubles musculosquelettiques persistants" *Rev Prescrire* 2016 ; 36 (393) : 513.
- 4- Prescrire Rédaction "Fluoroquinolones : anévrismes et dissections de l'aorte (suite)" *Rev Prescrire* 2018 ; 38 (418) : 585.
- 5- EMA-PRAC "Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data - Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use - Assessment report" 16 octobre 2018 : 80 pages.
- 6- Commission européenne "Décision d'exécution de la Commission concernant (...) les autorisations de mise sur le marché des médicaments (...) à base de quinolone et de fluoroquinolone (...) + "Annexes" 11 mars 2019 : 218 pages.

DÉPISTAGE

Fluorouracil et capécitabine : mesurer l'uracilémie avant le traitement

- Le dosage de l'uracilémie vise à détecter les patients les plus sensibles au risque d'effets indésirables graves des fluoropyrimidines.

Les fluoropyrimidines sont des cytotoxiques couramment utilisés dans divers cancers, par exemple : le *fluorouracil* (Fluorouracile Teva^o ou autre), et la *capécitabine* (Xeloda^o ou autre), un précurseur du *fluorouracil* (a)(1).

Une grande partie du *fluorouracil* est métabolisée dans le foie par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Un déficit en cette enzyme est un facteur majeur d'effets indésirables graves, voire mortels, du *fluorouracil* et de la *capécitabine*, notamment hématologiques et digestifs. Le risque est d'autant plus grand que le déficit en DPD est important (1,2).

Le dépistage systématique du déficit en DPD chez les patients amenés à recevoir une fluoropyrimidine est recommandé en France depuis début 2018 (1). Fin 2018, la Haute autorité de santé (HAS) française et l'Institut national du cancer (INCa) ont recommandé la mesure de la concentration plasmatique de l'uracile, considérant qu'il s'agit, à ce stade des connaissances, de l'examen le plus fiable pour une recherche systématique des déficits en DPD (2).

Selon l'INCa et la HAS, une uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml est évocatrice d'un déficit complet en DPD. Dans ce cas, un traitement par fluoropyrimidine est à éviter en raison du risque élevé de toxicité. Certains patients ont toutefois été traités, quand il n'y avait pas d'alternative théra-

a- L'association tégafur (un précurseur du fluorouracil) + giméracil + otéracil (Teysono^o) est commercialisée dans certains pays européens, mais pas en France au 8 avril 2019 (réf. 5).