

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER
2022

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Effets indésirables des quinolones : état de la question

Introduction

Les quinolones sont le groupe le plus récent parmi les antibiotiques. Elles ont un large spectre d'activité et sont dès lors extrêmement utiles dans certaines infections graves. Comme elles peuvent constituer une alternative orale aux antibiotiques intraveineux, on insiste souvent sur l'importance de limiter leur utilisation dans les infections moins graves et ainsi lutter contre les résistances en augmentation.

Une autre raison de limiter leur utilisation est la survenue d'effets indésirables potentiellement graves. Un article récent publié dans *Australian Prescriber*¹ fait le point sur les données disponibles concernant les principaux **effets indésirables** des quinolones. Le texte ci-dessous est basé sur cet article et est complété le cas échéant par des informations issues du Répertoire, d'articles des Folia antérieurs ou des RCP.²

Tendinopathies

Le risque de tendinopathies est bien connu avec les quinolones. Le risque de **tendinite** et de **rupture (surtout du tendon d'Achille)** est 2 à 4 fois supérieur chez les patients traités par rapport aux patients non traités par quinolone. L'incidence est estimée à 2 % chez les personnes de plus de 65 ans (par rapport à une incidence de base de 0,9 % dans la population générale).

Les tendinopathies apparaissent généralement dans le mois suivant le début du traitement et sont souvent d'apparition rapide (douleur importante et soudaine). Ces tendinopathies peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement mais aussi apparaître jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. En cas de suspicion de tendinopathie, il convient d'arrêter immédiatement le traitement.

Dans 90 pour cent des cas, le patient guérit spontanément dans le mois suivant l'arrêt de la quinolone; chez les autres patients, des séquelles (douleur, mobilité réduite) peuvent être observées à long terme.

Les principaux facteurs de risque sont un âge avancé et la prise concomitante de corticoïdes (risque augmenté jusqu'à 14 fois selon les études). Le mécanisme à l'origine des tendinopathies est mal connu.

Anévrisme et dissection de l'aorte

Certaines études suggèrent un risque accru d'**atteinte aortique (anévrisme et dissection)**. Les données des différentes études ne sont cependant pas univoques, et il faut tenir compte de variables confondantes (*confounding factors*). A la demande de l'agence européenne des médicaments (EMA), le risque d'**atteinte des valves cardiaques (et les facteurs de risque)** ont été ajoutés dans le RCP des quinolones [voir Folia novembre 2020]. En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin dans un service d'urgence.

Selon le RCP, **les facteurs de risque** sont les suivants :

- facteurs de risque ou conditions prédisposant à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'insuffisance des valves cardiaques : p. ex. troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde;
- facteurs de risque prédisposant à l'anévrisme ou à la dissection aortique : p. ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue ou le syndrome de Sjögren;
- facteurs de risque prédisposant à la régurgitation/l'insuffisance des valves cardiaques : p. ex. endocardite infectieuse;
- le risque d'anévrisme et de dissection aortique, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques

Neuropathie périphérique

De nombreuses études observationnelles suggèrent que les quinolones augmentent le risque de **neuropathie périphérique**. Le risque reste cependant très faible.

Les facteurs de risque sont : BMI élevé, amyloïdose, abus d'alcool, zona et syndrome de Sjögren.

Le mécanisme n'est pas connu.

En cas d'apparition de symptômes de neuropathie (p.ex. douleur, sensation de brûlure, picotements, sensation de faiblesse), le traitement doit être arrêté immédiatement, car la neuropathie peut devenir irréversible en cas de poursuite du traitement.

Selon l'ouvrage de référence « Martindale », des cas irréversibles de paresthésie et de neuropathie ont été rapportés.

Allongement de l'intervalle QT et arythmies cardiaques

Le risque absolu de **torsades de pointes** avec les quinolones est faible (de l'ordre de 160 arythmies graves additionnelles par 1 000 000 de traitements par antibiotique) mais **ce risque augmente** en cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie et en cas de prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT [voir Répertoire Intro 6.2.2. pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT]. Le risque est surtout présent avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux banals tels que nausées, vomissements, diarrhée et troubles du goût sont très fréquents avec les quinolones (incidence jusqu'à 20 %). Il existe aussi un risque d'**infection par *Clostridium difficile*** [voir aussi Folia mai 2017 pour les diarrhées d'origine médicamenteuse] et de **troubles hépatiques** (augmentation des transaminases et très rarement hépatotoxicité grave avec insuffisance hépatique aiguë).

Hyperglycémie ou hypoglycémie

Selon des études observationnelles, une augmentation du risque d'hyperglycémie et d'hypoglycémie a été rapportée avec les quinolones. Il s'agit cependant d'un effet indésirable rare. Dans les Folia d'octobre 2018 on mentionnait déjà ceci: « Des cas d'hypoglycémie, mais aussi d'hyperglycémie, ont en effet été très rarement décrits avec les différentes quinolones, aussi bien chez les diabétiques que chez les non diabétiques (incidence estimée de 0,1 % à moins de 0,01 %). Les cas d'hypoglycémie ont surtout été décrits chez des patients âgés, des diabétiques traités par hypoglycémifiants et des patients dont la fonction rénale était réduite ».

Effets indésirables neuropsychiatriques

Des effets indésirables **neuropsychiatriques** (agitation, tremblements, hallucinations, psychose, convulsions) ont été rapportés avec les quinolones. Selon le RCP, ces effets indésirables sont rares ou très rares, et des manifestations psychiatriques peuvent déjà survenir après la première administration. Les réactions psychotiques ou dépressives peuvent dans de très rares cas induire des pensées ou des comportements suicidaires.

Addendum (février 2023) : Dans une étude rétrospective américaine menée à grande échelle, l'initiation d'une quinolone n'a pas été associée à une augmentation du risque d'hospitalisation ou de visite aux urgences pour suicidalité, par rapport à l'azithromycine ou au co-trimoxazole³.

Décollement de la rétine (pas confirmé)

Une étude canadienne a rapporté un risque accru de décollement de la rétine chez des patients sous quinolone mais ce risque n'a pas été confirmé dans les études et méta-analyses plus récentes.

Conclusion

Bien qu'ils soient rares, il est important de tenir compte des effets indésirables potentiellement graves des quinolones : tendinopathie, atteinte de l'aorte, neuropathie, arythmie, hypoglycémie ou hyperglycémie. Les auteurs de l'article dans *Australian Prescriber* recommandent d'**être attentif aux effets indésirables des quinolones** et d'**arrêter immédiatement le traitement** en cas d'apparition de symptômes évocateurs : notamment en cas de douleur tendineuse ou de douleur abdominale, thoracique ou dorsale (pouvant évoquer une atteinte aortique).

Commentaire du CBIP

Les effets indésirables des quinolones **confirment la position du CBIP dans la section « Positionnement » du Répertoire (chapitre 11.1.5.)** : « *En raison du développement rapide de résistance et des effets indésirables parfois très invalidants, il est important de limiter l'utilisation des quinolones, comme le préconise également l'Agence européenne des médicaments (EMA).* »

Sources spécifiques

1 Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Australian Prescriber* 2021;44: 161-164 (doi.org/10.18773/ austprescr.2021.035)

2 Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), dernière consultation le 20/1/22

3 Wang J, Gagne J et al. Association between initiation of fluoroquinolones and hospital admission or emergency department visit for suicidality: population based cohort study. *BMJ*2022;379:e069931 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069931>)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.