

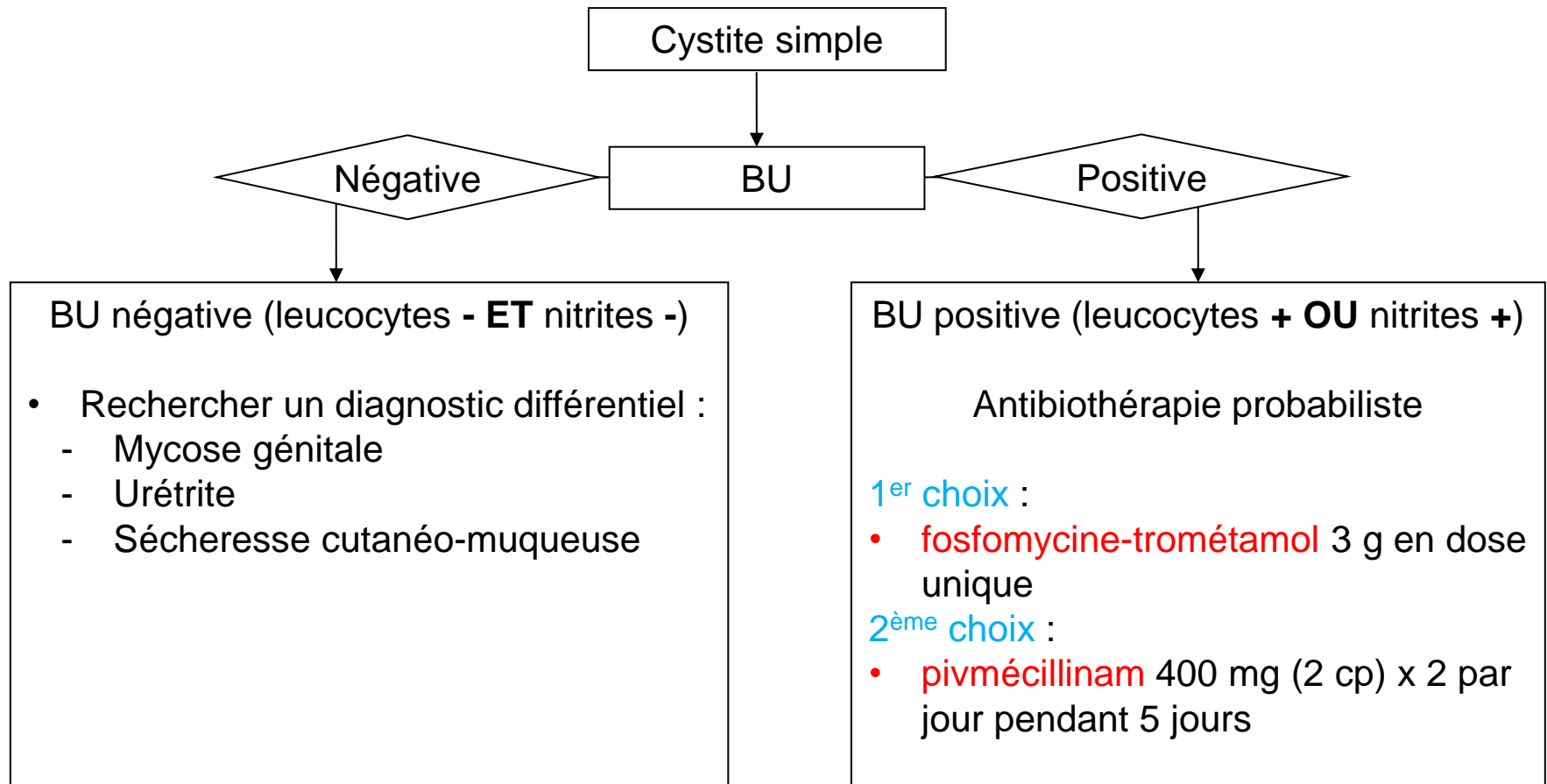
# Risque iatrogène lié aux antibiotiques utilisés dans les cystites

Dr El Samad Youssef

Médecin Référent en antibiothérapie

17 octobre 2019

# Cystites simples



# Cystites à risque de complication

Cystite à risque de complication  
= ECBU

Traitement pouvant être différé de 24-48h  
Antibiothérapie initiale adaptée à  
l'antibiogramme :

- 1<sup>er</sup> choix amoxicilline
- 2<sup>ème</sup> choix pivmécillinam
- 3<sup>ème</sup> choix nitrofurantoïne
- 4<sup>ème</sup> choix fosfomycine-trométamol
- 5<sup>ème</sup> choix triméthoprime (TMP)

Traitement ne pouvant être différé  
Antibiothérapie initiale probabiliste

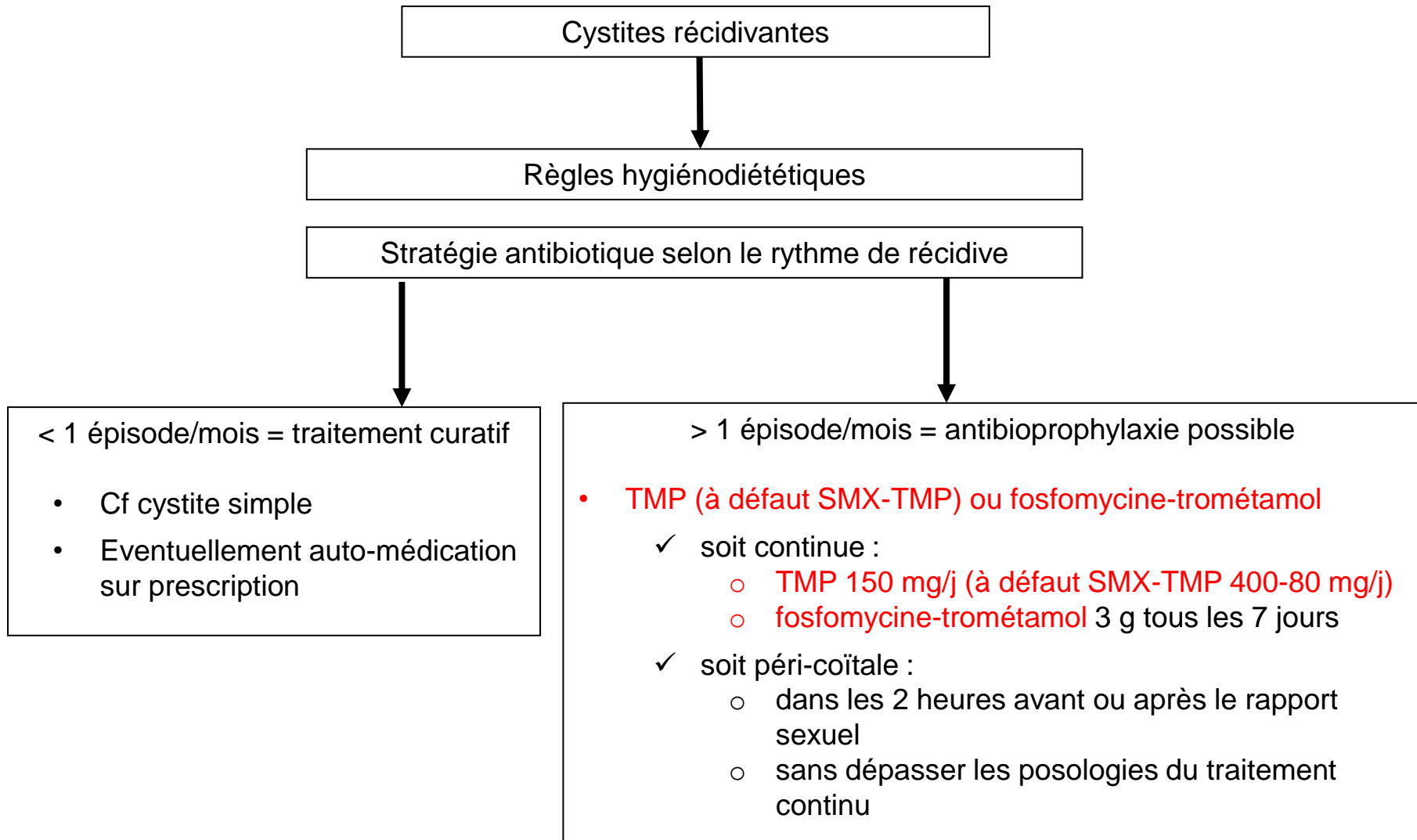
- 1<sup>er</sup> choix nitrofurantoïne
- 2<sup>ème</sup> choix fosfomycine - trométamol

Adaptation à l'antibiogramme dès que  
possible

Durée totale

- Amoxicilline, pivmécillinam et nitrofurantoïne : 7 j
- Fosfomycine- trométamol : 3 g à J1-J3-J5
- TMP : 5 j

# Cystites récidivantes



# Antibiotiques utilisés dans les cystites

- Fosfomycine-toméтамол
- $\beta$ -lactamines
  - Pivmecillinam
  - Amoxicilline
- Sulfamides
  - Triméthoprimе(TMP)
  - Sulfaméthoxazole (SMX)+Triméthoprimе (TMP)
- Furanes
  - Nitrofurantoine

# Fosfomycine-toméamol

- EI fréquents
  - Céphalées, vertige
  - Diarrhée, nausées
  - Vulvovaginite
- EI peu fréquents
  - Éruption, urticaire, prurit
  - Douleur abdominale, vomissements
- EI de fréquence indéterminée
  - Réactions anaphylactiques incluant des chocs anaphylactiques et d'hypersensibilité
  - Œdème de Quincke
  - Colite pseudo-membraneuse

# Pivmicillinam

- El fréquents
  - Diarrhée, nausées
  - Vulvovaginite
- El peu fréquents
  - Céphalées, étourdissements, Vertige
  - Éruption, urticaire, prurit
  - Réaction anaphylactique
  - Colite due à *Clostridium difficile*
  - Vomissements, douleur abdominale, dyspepsie, ulcération œsophagienne, œsophagite, ulcération buccale
  - Anomalies du bilan hépatique
  - Thrombocytopénie
  - Déficit en carnitine
  - Fatigue
- El de fréquence indéterminée
  - Encéphalopathie

# Amoxicilline

- El fréquents
  - Diarrhée, nausées
  - Éruption cutanée
- El peu fréquents
  - Vomissements
  - Éruption cutanée
- El très rare
  - Hyperkinésie, vertiges et convulsions
  - Candidose cutanéomuqueuse, langue noire chevelue, coloration dentaire superficielle
  - Réactions allergiques sévères, incluant œdème de Quincke, anaphylaxie, maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité
  - Réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse et exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
  - Hépatite et ictère cholestatique, augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT
  - Colite associée aux antibiotiques (incluant colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique)
  - Néphrite interstitielle, cristallurie
- El de fréquence indéterminée
  - Réaction de Jarisch-Herxheimer



# Triméthoprim(TMP)

- EI fréquents
  - Nausées, vomissements, gastralgies
- EI de fréquence indéterminée
  - Cas exceptionnels d'uvéite rapidement réversibles après arrêt du triméthoprim
  - Démangeaisons, prurit, urticaire, érythème, réactions de photosensibilité
  - Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie mégaloblastique, méthémoglobinémie
  - Augmentation des transaminases, ictère cholestatique
  - Hyperkaliémie

# Sulfaméthoxazole, Triméthoprime

- El fréquents
  - Erythème pigmenté fixe, dermatite exfoliative, rash, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, érythème, prurit
  - Nausées, vomissements
  - Transaminases élevées
  - Augmentation du taux d'azote uréique sanguin, augmentation de la créatinine sérique
- El peu fréquents
  - Convulsions
  - Urticaire
  - Infections fongiques, comme les candidoses
  - Diarrhée, colite pseudomembraneuse
  - Bilirubine élevée, hépatite
  - Altération de la fonction rénale

# Sulfaméthoxazole, Triméthoprime

- El rares
  - Neuropathies, hallucinations
  - Glossite, stomatite
  - Leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, anémie (mégalo-blastique, AHAI, aplasique)
  - Cholestase
  - Cristallurie
  - Hypoglycémie
- El très rares
  - Uvéite, Ataxie, méningite aseptique/symptômes pseudo-méningés
  - Acouphènes, vertiges
  - Erythème polymorphe, photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, DRESS
  - Hypersensibilité/réactions allergiques (fièvre, angio-œdème, réactions anaphylactoïdes, maladies sériques)
  - Purpura, purpura de Henoch-Schönlein
  - Infiltrats pulmonaires
  - Myocardite allergique
  - Nécrose du foie
  - Néphropathie interstitielle, augmentation de la diurèse
  - Méthémoglobinémie, agranulocytose, pancytopénie
  - Rhabdomyolyse
- El de fréquence indéterminée
  - Pancréatite aiguë
  - Hyperkaliémie, hyponatrémie
  - Ductopénie
  - Arthralgie, myalgie
  - Vascularite, Vascularite cérébrale, Vascularites pulmonaires, Vascularite rétinienne

# Furanes

- El fréquents
  - sensations vertigineuses, neuropathies périphériques liées à un surdosage par défaut d'excrétion (insuffisance rénale) ou un facteur favorisant (diabète, éthylisme, sujet âgé, traitement prolongé)
  - réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudolupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angiœdème
  - nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, atténués par la prise simultanée de nourriture
- El rare
  - rashes cutanés, urticaires, dermites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndrome de Stevens-Johnson
  - leucopénie, thrombopénie
- El très rare
  - pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie). A noter que, lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et les atteintes ont pu évoluer vers la fibrose
  - hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques. A noter que, lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et des hépatites chroniques actives, cirrhoses, nécroses hépatiques ou hépatites fulminantes ont été rapportées
- El de fréquence indéterminée
  - coloration brune des urines

# Furanes (enquête nationale de pharmacovigilance)

- Modification de RCP en 2006, puis 2008
  - Mentionnant les atteintes hépatiques et pulmonaires et
  - Limitant les durées de traitement à 5 à 8 jours

# Furanes (enquête nationale de pharmacovigilance)

- Réouverture de l'enquête en 2010 à la suite de la notification de nouveaux cas d'atteintes hépatiques et pulmonaires graves ayant conduit en 2012 à une restriction d'indication

par plusieurs lettres aux prescripteurs : *« En traitement curatif des cystites, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque :- d'une part, la cystite est documentée due à des germes sensibles ; - et d'autre part lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. - Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes). - En revanche, ces spécialités ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents).- Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immuno-allergique, les traitements répétés doivent être évités.»*

# Furanes (commission nationale de pharmacovigilance 24/05/2012)

Type d'atteinte	Taux de notification
Hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité	1 cas pour 20 551 prescriptions
Hépatiques	1 cas pour 68 684 prescriptions
Pulmonaires	1 cas pour 49 245 prescriptions
Hépatiques, pulmonaires ou d'hypersensibilité avec traitement < 1 mois	1 cas pour 24 800 prescriptions
Hépatiques ou pulmonaires avec traitement > 1 mois	1 cas pour 7 666 prescriptions
Chroniques pulmonaires ou hépatiques avec traitement > 4 mois	1 cas pour 862 prescriptions

# Furanes (littérature FDR)

- Principale FDR : traitement supérieur à 30 jours
- Traitements prolongés au-delà de 10 jours ne sont pas recommandés (AP; SPILF)
- Toxicité hépatique et pulmonaire après prise unique : un seul cas clinique publié
- Traitement itératif : pas de données
- Autres FDR de fibrose
  - Âge : risque 2 fois plus important après 65 ans
  - IR inférieure à 40 ml/min



# Furanes (recommandations)

Les traitements prolongés par nitrofurantoïne (> 10 jours) et l'antibioprophylaxie au long cours sont contre-indiqués en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment hépatiques et pulmonaires (IV-C).

- Une nouveau point de pharmacovigilance est nécessaire pour mieux préciser la toxicité de furanes en traitement bref et éventuellement itératif

# Conclusions

- Fosfomycine-trométamol en cas de cystite simple
- Beta lactamine ou TMP en cas de cystite compliquée
- Furanes
  - Cystite documenté en l'absence d'autres AB utilisables
  - Traitement probabiliste nécessaire en urgence et/ou ATCD BMR
  - À ne pas utilisé en traitement prophylactique des IU
  - Traitement répété doit être évité (sauf absence d'alternative)