



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Cas cliniques



7^{ème} Journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance – Pharmacovigilance et infectiologie

1^{ER} CAS : A PROPOS D'UNE TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE...

12/10/2017

7ème journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance - "Pharmacovigilance et infectiologie"

Mr L., 33 ans

- ATCD : déficit immunitaire combiné
- Pas d'allergies connues
- Hospitalisé pour une surinfection bronchique
- Mise en place d'une antibiothérapie associant :
ciprofloxacinine et TAZOCILLINE[®]
(pipéracilline/tazobactam)
- A J5 de l'antibiothérapie, le patient présente une neutropénie.
- Evolution favorable à l'arrêt des ATB

Mr L., 33 ans

Compte tenu du terrain du patient, quelle sera la conduite à tenir en cas de nouvelle infection ?

1. CI à vie des fluoroquinolones et des pénicillines
2. CI à vie des fluoroquinolones et des bêta-lactamines
3. Ré-introduction possible des 2 ATB



Pour répondre à cette question, il faut connaître
le mécanisme de ces neutropénies sous
antibiotiques ...



Neutropénies et agranulocytoses médicamenteuses

- Médicaments = 2^{ème} cause la plus fréquente de neutropénie acquise après les infections
- Principaux mécanismes :
 - **Toxique** ; prévisible et dose-dépendant → ex : anticancéreux cytotoxiques, colchicine
 - **Immuno-allergique** ; imprévisible et avec un délai de survenue variable (1^{ère} exposition ou exposition antérieure) → ex : cotrimoxazole

Mr. L., 33 ans

Quel est le mécanisme des neutropénies sous pénicillines ?

1. Toxique
2. Immuno-allergique
3. Les deux

→ les 2 mécanismes sont décrits dans la littérature

Quel est le mécanisme des neutropénies sous fluoroquinolones ?

1. Toxique
2. Immuno-allergique
3. Les deux ?

→ le mécanisme n'est pas encore élucidé ...



Mr L., 33 ans

Alors que fait-on ?

1. CI à vie des fluoroquinolones et des pénicillines
2. CI à vie des fluoroquinolones et des bêta-lactamines

3. Ré-introduction possible des 2 ATB



Avec une surveillance
hématologique rapprochée

2^{ÈME} CAS : LE CAS PARTICULIER DE LA FEMME ENCEINTE

12/10/2017

7ème journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance - "Pharmacovigilance et infectiologie"

Mme W., 35 ans

- Pas d'ATCD particuliers
- Enceinte, actuellement à 8 SA
- Présente une cystite aiguë



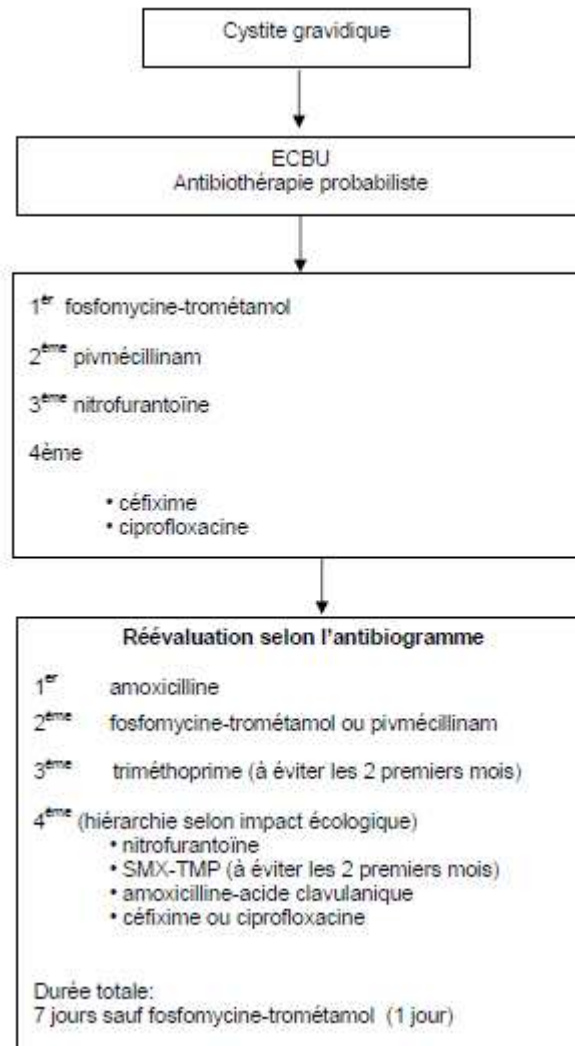
Mme W., 35 ans

Quel antibiotique est à privilégier en traitement probabiliste ?

1. Ciprofloxacine
2. Fosfomycine-trométamol
3. Sulfaméthoxazole-Triméthoprime



Les recommandations (SPILF, Décembre 2015)



Fosfomycine-trométamol et grossesse : quelles données ?

- 1^{er} trimestre : peu de données (une vingtaine de grossesses exposées)
- 2^o et 3^o T : environ 300 grossesses exposées

→ Pas d'effet malformatif, fœtotoxique ou néonatal

De façon générale, quels antibiotiques peut-on prescrire au cours de la grossesse ?



- Bêta-lactamines
- Macrolides (sauf clarithromycine)
- Antituberculeux

Au cas par cas



- Quinolones : altération des cartilages retrouvée chez l'animal
- Autres aminosides : atteintes rénales, auditives
- Clarithromycine : fentes palatines, anomalies CV chez l'animal
- Apparentés aux macrolides : données peu nombreuses



- Cyclines : CI T2-T3 (à éviter T1) risque de dyschromie dentaire
- Sulfamides : déconseillé T1 (risque de malformations CV et absence de fermeture du tube neural)
- Streptomycine (aminosides) : atteintes rénales, auditives

3^{ÈME} CAS : LES ANTITUBERCULEUX

12/10/2017

7ème journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance - "Pharmacovigilance et infectiologie"

Mr B., 34 ans

- ATCD : tuberculose pulmonaire multi-sensible
- TAD : VENTOLINE® à la demande
- Le 28/10/2016 : mise en place d'une bi-thérapie antituberculeuse (rifampicine, isoniazide)
- Le 18/11/2016 : une élévation des transaminases est observée.
- Une étiologie médicamenteuse est suspectée.

Mr B., 34 ans

A votre avis ?

1. La rifampicine est la plus probablement à l'origine de cette hépatotoxicité
2. L'isoniazide est le plus probablement à l'origine de cette hépatotoxicité
3. Aucune de ces 2 réponses



Hépatotoxicité des antituberculeux

- Rifampicine :
 - élévation des transaminases pendant le 1^{er} mois
 - hyperbilirubinémie
 - Hépatotoxicité intrinsèque faible → potentialise l'hépatotoxicité des autres antituberculeux
- Isoniazide :
 - Atteinte surtout cytolytique
 - Un peu moins précoce (délais de survenue de 2 semaines à 6 mois)
- Pyrazinamide :
 - Atteinte cytolytique, dose-dépendante
- Ethambutol : peu ou pas décrit

Quelle est la conduite à tenir ?

De façon générale :

La FDA recommande l'arrêt du traitement si :

- ALAT ou ASAT > 8N
- ALAT ou ASAT > 5N pendant 2 semaines
- ALAT ou ASAT > 3N et (bili tot > 2N ou INR > 1,5)
- ALAT ou ASAT > 3N avec symptômes (fatigue, nausées, vomissements, douleurs hépatiques, fièvres, éruption cutanée) ou éosinophilie > 5 %

→ Reprise du traitement devrait être évitée si ALAT/ASAT > 5N sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique et après information du patient

Cas particulier des antituberculeux ?

→ certains auteurs recommandent l'arrêt de la rifampicine, d'autres l'arrêt du couple RMP-INH puis une réintroduction successive

Toujours au sujet des antituberculeux...

Cas de Mr I., 45 ans :

- ATCD : tuberculose pulmonaire multi sensible prise en charge par une quadrithérapie antituberculeuse classique (rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide) à partir du 28 octobre 2016
- En décembre 2016, une consultation ophtalmo retrouve une névrite optique avec scotome central aux deux yeux.
- Le 6 février 2017, la quadrithérapie est relayée par Rifinah[®] (rifampicine, isoniazide) et début mars 2017 tous les traitements antituberculeux sont suspendus sur avis ophtalmo au vu de la progression de l'atteinte.

A propos des antituberculeux...

Qu'en penser ? Iatrogène ?

- Ethambutol :
 - Toxicité oculaire connue, dose-dépendante
 - Délais de survenue variables (1 à plusieurs mois après le début du traitement mais également possible qq jours après l'arrêt)
 - Possibles atteintes irréversibles
 - L'association à l'isoniazide accroît la toxicité sur le nerf optique
 - Impose l'arrêt du traitement
- Isoniazide :
 - Névrites optiques également décrites, en particulier en association à l'éthambutol
 - Touchent surtout les acétyleurs lents
 - Impliquerait un déficit en vitamine B6
 - Serait souvent associé à une polynévrite



4^{ÈME} CAS : A PROPOS DES MACROLIDES...

12/10/2017

7ème journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance - "Pharmacovigilance et infectiologie"

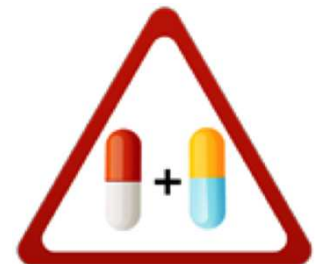
Mr T., 34 ans

- ATCD : coronaropathie, notion d'allergie aux pénicillines
- TAD : DUOPLAVIN[®], EZETROL[®], INEXIUM[®] (long cours) et JOSACINE[®] (traitement débuté il y a 3 jours pour une durée de 5 jours)
- Il présente une crise de goutte atypique depuis la veille car située au niveau du coude gauche mais avec taux d'acide urique élevé. Du COLCHIMAX[®] est prescrit (1 cp x2/j).

Mr T., 34 ans

Quelles précautions doivent être prises ?

1. L'association colchicine/INEXIUM[®] est à prendre en compte
2. L'association colchicine/JOSACINE[®] est contre-indiquée
3. La dose de colchicine est trop élevée



IAM macrolides/colchicine

- Mécanisme :
 - IAM pharmacocinétique
 - Inhibition enzymatique au niveau Pgp et CYP3A4
- Risque : surdosage en colchicine → diarrhées, toxicité hématologique, toxicité rénale
- Niveau : CI

Mr T., 34 ans

Quel est le délai à respecter entre la fin du traitement par josamycine et le début de la colchicine ?

1. La colchicine peut être administrée dès l'arrêt de la josamycine
2. Le temps de l'élimination de la josamycine
3. Le temps de l'élimination de la josamycine + quelques jours



IAM macrolides/colchicine

- 2 mécanismes d'inhibition : réversible ou irréversible
- Plutôt inhibition irréversible décrite pour les macrolides
 - Délai pour synthétiser des nouveaux cytochromes = 2 à 6 jours → délai médian de 3 jours
- Cas particulier pour la josamycine → IAM impliquerait PgP et peu le CYP3A4
 - Pas d'inhibition irréversible décrite avec la PgP

POUR FINIR ...

12/10/2017

7ème journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance - "Pharmacovigilance et infectiologie"

Mme J., 55 ans

Hospitalisée en infectiologie

- 165 cm, 58 kg
- TA 110/60 mmHg ; FC 60 bpm
- Créatininémie = 180 $\mu\text{mol/L}$
- Bilan hépatique normal

→ Quels éléments seront à prendre en compte pour une prescription d'ATB ?

Estimation de la fonction rénale chez l'adulte

Âge*
Créatininémie* $\mu\text{mol/l}$ mg/l mg/dl

Sexe* Homme Femme

Poids (kg)

Origine ethnique* Afro-Américain Non Afro-Américain

Taille (cm)

CALCULER

SURFACE CORPORELLE & IMC	Surface corporelle	1.63 m²
	IMC	21.30 kg/m²
FORMULE AMDRD	Débit de filtration glomérulaire	25.34 ml/min/1,73 m²
	Stade de l'insuffisance rénale	Stade 4
FORMULE AMDRD CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire	23.95 ml/min
	Surface corporelle	1.63 m²
ADAPTATION POSOLOGIQUE		
FORMULE CKD-EPI	Débit de filtration glomérulaire	26.95 ml/min/1,73 m²
	Stade de l'insuffisance rénale	Stade 4
FORMULE CKD-EPI CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire	25.47 ml/min
	Surface corporelle	1.63 m²
ADAPTATION POSOLOGIQUE		

12/10/2017

FORMULE COCKCROFT & GAULT

Clairance de la créatinine

28.61 ml/min

Antibiotiques et fonction rénale ?

Adaptation si DFG < 30 ml/min ?	Oui	Non
Amoxicilline	X	
Céfazoline	X	
Clarithromycine	X	
Ciprofloxacine	X	
Linézolide		X
Fidaxomicine		X
Métronidazole		X



Bravo et merci !!!

12/10/2017

7ème journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance - "Pharmacovigilance et infectiologie"

