

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Les fluoroquinolones et les quinolones (ci-après dénommées «(fluoro)quinolones») constituent une classe d'agents antibactériens synthétiques utilisés dans la pratique clinique depuis 1961. Les premières substances de cette classe (à commencer par l'acide nalidixique) ne sont pas fluorées, elles possèdent un spectre d'activité limité contre les bactéries à Gram négatif et elles ont généralement été remplacées dans la pratique clinique par des antibiotiques plus récents. Les dernières substances (à commencer par la norfloxacine) ont un spectre d'activité plus large; elles sont fluorées en position 6 de leur structure cyclique de base, d'où leur nom de fluoroquinolones. Ces substances inhibent la synthèse de l'ADN bactérien en se liant aux enzymes topoisomérases intracellulaires et en formant des complexes substance médicamenteuse-enzyme-ADN.

La présente procédure de saisine pour motif de pharmacovigilance porte sur l'examen de l'impact des effets indésirables connus durables, invalidants et potentiellement irréversibles sur le rapport bénéfice/risque des produits contenant des quinolones/fluoroquinolones destinés à une utilisation systémique et par inhalation et sur la nécessité de mesures adéquates de minimisation des risques.

Bien que ces effets indésirables soient déjà inclus dans les informations sur le produit des quinolones/fluoroquinolones, la gravité et la persistance de ces effets indésirables connus n'ont pas encore été systématiquement évaluées dans l'UE.

Le PRAC a adopté une recommandation le 16 octobre 2018, qui a donc été considérée par le CHMP, en accord avec l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le PRAC a pris en compte la totalité des données présentées pour les médicaments à base de (fluoro)quinolones en ce qui concerne les effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles. Ces données comprenaient les réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché par écrit, ainsi que les résultats des consultations avec le groupe de travail sur les maladies infectieuses. En outre, le PRAC a considéré les avis des organisations de patients, des patients, des familles, des soignants et des professionnels de santé lors d'une audience publique. Le PRAC a également examiné toutes les données soumises par les différentes parties prenantes, avant et après l'audience publique.

L'évaluation des données spontanées post-commercialisation et de la littérature ainsi que l'évaluation des données disponibles non cliniques et cliniques sur les mécanismes sous-jacents possibles des effets indésirables durables, invalidants et potentiellement permanents ont fourni suffisamment de preuves pour appuyer le lien de causalité entre les (fluoro)quinolones et les effets indésirables potentiellement invalidants.

Les facteurs de risque associés à l'apparition des effets indésirables évalués demeurent l'une des principales incertitudes et un examen plus approfondi des facteurs de risque doit être effectué. Les acteurs concernés, notamment les universitaires et les TMM, sont encouragés à effectuer d'autres recherches qui permettraient de mieux caractériser ces effets indésirables invalidants des médicaments. La recherche doit se concentrer sur les lacunes et les incertitudes actuelles dans les connaissances, y compris, sans s'y limiter, les facteurs de risque associés à ces effets indésirables spécifiques, les traitements des effets indésirables, l'identification de biomarqueurs possibles pour prédire ces effets indésirables et les mécanismes d'action sous-jacents qui pourraient mener aux effets respectifs.

Les (fluoro)quinolones ont été approuvées dans l'UE pour diverses indications - plus de cent indications de différentes granularités. Aux fins de cet examen, les indications sont regroupées par intitulé ou par terme, en tenant compte de toutes les données disponibles, en particulier de l'impact des effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles des médicaments sur le rapport bénéfice/risque de ces indications.

- Catégorie 1: La nature nouvellement identifiée des problèmes de sécurité ne modifie pas substantiellement le rapport bénéfice/risque existant, et aucune modification des indications n'est justifiée.
- Catégorie 2: Le problème de sécurité nouvellement identifié nécessite une restriction de l'utilisation des (fluoro)quinolones dans ces indications.
- Catégorie 3: Le problème de sécurité nouvellement identifié rend le rapport bénéfice/risque défavorable et ces indications doivent être supprimées.
- Catégorie 4: Les indications sont considérées comme trop générales au vu des éléments disponibles et se rapportent à certaines (sous-)indications mentionnées dans les catégories 1, 2 ou 3 ci-dessus. Ces indications doivent être modifiées. D'autres indications se sont avérées incorrectement formulées en termes médicaux. Elles doivent être supprimées ou remplacées par des termes médicaux précis.

### **Catégorie 1: aucune modification des indications**

Dans les indications de la catégorie 1, on considère que le problème de sécurité nouvellement identifié (effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles) a une incidence limitée sur le rapport bénéfice/risque de tous les produits contenant des quinolones/fluoroquinolones. Le rapport bénéfice/risque demeure favorable et sa modification progressive ne justifie aucune modification de l'indication.

**Tableau 1 - Indications de catégorie 1: aucune modification des indications**

<b>Intitulé de l'indication</b>
Infections urinaires compliquées/pyélonéphrite
Prostatite, épидидymo-orchite
Urétrite et cervicite
Infections génitales/gynécologiques
Infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients adultes atteints de fibrose kystique
Infections broncho-pulmonaires associées à la fibrose kystique ou à la bronchectasie
Pneumonie communautaire
Pneumonie due à des bactéries à Gram négatif
Tuberculose
Sinusite chronique
Otite externe maligne
Otite moyenne suppurative chronique
Infections compliquées de la peau et des structures cutanées/Infections compliquées de la peau et des tissus mous
Infections gastro-intestinales
Infections osseuses et articulaires
Infections intra-abdominales
Prophylaxie des infections invasives dues à <i>Neisseria meningitidis</i>
Inhalation d'anthrax (prophylaxie post-exposition et traitement curatif)
Infection chez les patients immunodéprimés

Pour les indications relevant de cette catégorie 1, le PRAC a estimé que les bénéfices sont supérieurs aux risques en particulier au risque identifié d'apparition d'effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles. Cette estimation a été faite en tenant compte de la gravité des maladies ciblées, de leurs complications graves éventuelles, y compris la prévention des manifestations de lésions anatomiques ou fonctionnelles irréversibles, de la distribution tissulaire favorable des (fluoro)quinolones et de la spécificité du pathogène couvert par le spectre microbiologique des (fluoro)quinolones.

Le PRAC a donc conclu que ces indications devaient être maintenues.

Toutefois, pour la péfloxacine, le PRAC a considéré que certaines des indications mentionnées ci-dessus dans le tableau 1 doivent être limitées comme suit:

- Rhinosinusite chronique (RSC)

La rhinosinusite est un ensemble de troubles caractérisés par une inflammation des muqueuses du nez et des sinus paranasaux. La RSC est principalement causé par les pathogènes suivants: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia spp.* et les bactéries anaérobies. Compte tenu de la faible sensibilité des pneumocoques à la péfloxacine et des risques potentiels, le PRAC a conclu que l'utilisation de la péfloxacine dans le traitement des exacerbations aiguës de la sinusite chronique doit être limitée aux patients chez qui l'utilisation d'autres agents antibactériens pour le traitement de ces infections (traitement de dernière intention) est considérée inappropriée.

- Infections intra-abdominales

Compte tenu de la couverture insuffisante des agents pathogènes impliqués dans ces infections, le PRAC a conclu que l'utilisation de la péfloxacine doit être limitée aux patients chez qui il est jugé inapproprié d'utiliser d'autres agents antibactériens pour le traitement de ces infections (traitement de dernière intention).

En outre, pour la péfloxacine, le PRAC a estimé que certaines des indications mentionnées ci-dessus dans le tableau 1 doivent être supprimées comme suit:

#### Péfloxacine

- Prostatite aiguë et chronique, y compris les formes graves

Le rôle de la péfloxacine dans le traitement de la prostatite bactérienne est considéré comme n'ayant pas été démontré. Dans le cas d'agents pathogènes sexuellement transmissibles atypiques, comme *Mycoplasma hominis* et *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum*, l'activité antimicrobienne de la péfloxacine est faible (Gonzales et Henwood 1989). Indépendamment de cela, les données disponibles montrent une faible activité antimicrobienne de la péfloxacine contre *Pseudomonas* (King et Phillips 1986) et aucune donnée à jour sur la sensibilité à la péfloxacine n'est disponible puisque le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) n'a pas défini de seuils cliniques pour la péfloxacine ([http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Ciprofloxacin\\_rationale\\_1.9.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf)). Ainsi, le rôle actuel de la péfloxacine dans la prise en charge de la prostatite bactérienne et les bénéfices de l'utilisation de la péfloxacine pour traiter ces infections sont inconnus. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de cette indication est jugé négatif pour la péfloxacine.

- Exacerbations des infections broncho-pulmonaires dans la fibrose kystique

Chez les patients atteints de fibrose kystique, l'agent pathogène prédominant responsable des infections broncho-pulmonaires est *Pseudomonas aeruginosa*. Les streptocoques n'ont qu'une sensibilité modérée à la péfloxacin, les CMI<sub>90</sub> variant de 3,1 à 32 mg/l (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1989; 37(5):628-68). La faible activité antimicrobienne de la péfloxacin vis-à-vis d'un pathogène spécifique à une indication exclut son utilisation dans cette indication car il existe un risque élevé de couverture insuffisante et de développement d'une résistance. Le rôle actuel de la péfloxacin dans le traitement de cette indication est considéré comme non établi. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de cette indication est jugé négatif pour la péfloxacin.

- Pyélonéphrite aiguë non compliquée

Les pathogènes associés à la pyélonéphrite comprennent principalement *E. coli* (75 à 95 %), et occasionnellement d'autres espèces d'entérobactéries, comme *P. mirabilis* et *K. pneumoniae*, et les staphylocoques. Il n'existe pas de données actualisées (par exemple, sur la prévalence actuelle d'une résistance aux entérobactéries et à d'autres bactéries à Gram négatif) concernant l'activité antimicrobienne de la péfloxacin, car l'EUCAST n'a défini aucun seuil clinique.

L'activité antimicrobienne de la péfloxacin vis-à-vis des souches bactériennes pertinentes pour cette indication est faible (Hoogkamp-Korstanje 1997). De plus, la péfloxacin a une faible excrétion urinaire (34 % de la dose de péfloxacin incluant son métabolite actif norfloxacin) (Naber 2001). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de la péfloxacin dans cette indication est négatif.

- Otite externe maligne

L'otite externe maligne (OEM), également connue sous le nom d'otite externe nécrosante, est une infection bactérienne envahissante grave qui implique le conduit auditif externe et la base du crâne. Près de 95 % des cas d'OEM signalés dans la littérature sont attribués à *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Il est à noter que la péfloxacin a une faible activité antimicrobienne vis-à-vis de *P. aeruginosa*, les bénéfices sont donc très limités. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de la péfloxacin dans cette indication est négatif.

## **Catégorie 2: indications à restreindre**

Pour les indications relevant de la catégorie 2, le rapport bénéfice/risque est considéré comme influencé par le problème de sécurité susmentionné, compte tenu des bénéfices des (fluoro)quinolones dans les maladies concernées, ainsi que de la gravité limitée de certaines de ces affections. Il convient donc de limiter leur utilisation dans ces indications.

### **Tableau 2 - Indications de la catégorie 2**

Intitulé de l'indication
<p><b>Cystite non compliquée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystite aiguë simple non compliquée</li> <li>• Cystite aiguë chez la femme</li> <li>• Cystite aiguë simple non compliquée chez les femmes adultes préménopausées</li> <li>• Cystite récurrente chez la femme</li> <li>• Infection aiguë non compliquée des voies urinaires inférieures (cystite simple)</li> </ul>
<p><b>Exacerbation aiguë des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), y compris la bronchite chronique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exacerbation aiguë des maladies pulmonaires obstructives chroniques, y compris la bronchite chronique</li> <li>• Exacerbations aiguës de la bronchite chronique</li> <li>• Exacerbation des bronchopneumopathies chroniques obstructives</li> </ul>
<p><b>Sinusite bactérienne aiguë</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusite aiguë</li> <li>• Sinusite bactérienne aiguë</li> </ul>
<p><b>Otite moyenne aiguë</b></p>

Pour ces indications, les médicaments à base de (fluoro)quinolones ne doivent être utilisés que lorsqu'il est jugé inapproprié d'utiliser d'autres agents antibactériens qui sont couramment recommandés pour le traitement de ces infections.

La recommandation de restriction à un traitement de dernière intention concerne les indications suivantes:

#### ***Cystite non compliquée***

D'après l'examen des données scientifiques disponibles, les cas de cystite non compliquée ont souvent été décrits comme étant spontanément résolutifs. L'étude récente de Gágyor et al. (2015) a montré que les deux tiers des femmes atteintes d'une infection urinaire non compliquée traitée par l'ibuprofène se rétablissaient sans aucun antibiotique. Cependant, l'absence de soulagement des symptômes et le risque de complications (en particulier de pyélonéphrite) se sont avérés plus élevés dans le groupe traité par des substances autres que des antibiotiques. Les directives européennes révisées ne discutent pas d'une option de traitement des infections urinaires par des substances autres que des antibiotiques. L'utilisation inappropriée des (fluoro)quinolones est associée à une augmentation rapide de la résistance bactérienne à ces agents (Committee on Infectious Diseases 2006; Murray et Baltimore 2007).

On considère que la cystite non compliquée constitue une indication non grave et n'engageant pas le pronostic vital du patient pour laquelle les risques potentiels sont supérieurs aux bénéfices de l'utilisation des (fluoro)quinolones comme traitement de première intention. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque dans l'indication de la cystite non compliquée est considéré comme modifié et les (fluoro)quinolones ne doivent être utilisées que chez les patients qui n'ont pas d'alternatives de traitement.

#### ***Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (EABC) et des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)***

Compte tenu des données d'efficacité, du risque de développement d'une résistance, du profil de risque des (fluoro)quinolones ainsi que du nouveau risque d'effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles, il est conclu que le rapport bénéfice/risque n'est inchangé que dans les épisodes graves d'EABC et de BPCO ou lorsque d'autres solutions thérapeutiques ne sont ni efficaces ni

acceptables. L'utilisation des (fluoro)quinolones n'est pas justifiée dans les épisodes légers à modérés avec d'autres options de traitement.

Dans l'ensemble, le rapport bénéfice/risque dans l'indication d'exacerbation aiguë de la bronchite chronique et des BPCO n'est jugé positif que chez les patients qui n'ont pas d'autres options de traitement.

### ***Rhinosinusite bactérienne aiguë (RSBA)***

La RSBA est généralement une infection non grave associée à des taux élevés de guérison spontanée (90 %). Environ 80 % des cas de rhinosinusite qui surviennent dans la pratique clinique sont d'origine virale et seule une proportion négligeable de ces cas (soit 0,5 à 2 %) évolue vers une infection bactérienne (Gwaltney 1996).

Pour ce qui est du taux de réussite élevé chez les patients traités par placebo et de la gravité légère de la sinusite dans la majorité des cas, les bénéfices des antibiotiques doivent être soigneusement évalués en fonction de l'éventualité d'effets indésirables et du risque potentiel d'apparition d'une résistance.

Par conséquent, compte tenu du risque lié à l'utilisation des (fluoro)quinolones, notamment le risque d'effets indésirables graves durables, invalidants et potentiellement permanents, les (fluoro)quinolones ne doivent être utilisées que lorsqu'il est jugé inapproprié d'utiliser des agents antibactériens qui sont généralement recommandés pour le traitement initial des infections RSBA.

### ***Otite moyenne aiguë (OMA)***

L'OMA est considérée comme une maladie multifactorielle et polymicrobienne, qui survient habituellement comme une complication d'une infection virale des voies respiratoires supérieures (Marom et al. 2012). Étant l'une des maladies pédiatriques les plus courantes, l'OMA, avec son taux de guérison spontanée supérieur à 80 %, pourrait être considérée comme une infection non grave et dans la plupart des cas spontanément résolutive. Le traitement par les (fluoro)quinolones pourrait être bénéfique chez les patients présentant des cas récurrents et/ou non réactifs d'OMA causés par des agents étiologiques multirésistants où d'autres antibiotiques classiques sont susceptibles d'être inefficaces.

Par conséquent, compte tenu du risque lié à l'utilisation des (fluoro)quinolones, notamment le risque d'effets indésirables durables, invalidants ou potentiellement permanents, le rapport bénéfice/risque global dans l'indication de l'otite moyenne (aiguë) a changé et les (fluoro)quinolones ne doivent être utilisées que chez les patients qui n'ont pas d'alternatives de traitement.

### **Catégorie 3: suppression d'indications**

Les indications relevant de la catégorie 3 sont considérées comme présentant un rapport bénéfice/risque négatif, compte tenu du problème de sécurité susmentionné et des bénéfices limités des (fluoro)quinolones pour les maladies concernées.

**Tableau 3 - Indications de la catégorie 3**

<b>Intitulé de l'indication</b>
<b>Pharyngite - amygdalite</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pharyngite</li><li>• Amygdalite</li></ul>

Intitulé de l'indication
<b>Laryngite</b>
<b>Bronchite aiguë</b>
<b>Prophylaxie de la diarrhée du voyageur</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxie de la gastro-entérite infectieuse (diarrhée du voyageur)</li> <li>• Prévention de la diarrhée du voyageur</li> </ul>
<b>Préparations préopératoires pour l'otite cholestéatomateuse chronique et l'otite chronique avec propagation aux os</b>
<b>Septicémie</b>
<b>Décontamination digestive sélective chez les patients dont le système immunitaire est affaibli</b>
<b>Prévention des exacerbations chez les femmes présentant des infections urinaires récurrentes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxie des infections urinaires récurrentes et fréquentes</li> <li>• Prophylaxie à long terme des infections urinaires récurrentes</li> <li>• Prophylaxie des infections urinaires récurrentes</li> <li>• Prévention des infections urinaires systémiques</li> <li>• Prophylaxie des infections urinaires systémiques</li> </ul>
<b>Prévention des infections lors des interventions chirurgicales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxie après une intervention chirurgicale ou une intervention au niveau du système urogénital <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Prophylaxie après une intervention chirurgicale ou une intervention dans le système urogénital</li> <li>◦ Prophylaxie des infections urinaires récurrentes à la suite d'une chirurgie transurétrale ou d'une biopsie prostatique transrectale</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infections vaginales</b>
<b>Méningite</b>
<b>Infection du liquide céphalorachidien</b>
<b>Endocardite</b>
<b>Pneumonie nosocomiale</b>
<b>Otite externe</b>

Pour ces indications, la recommandation de suppression de l'indication est basée sur les éléments suivants:

**Pharyngite - amygdalite**



Selon les données disponibles, environ 90 % des cas de pharyngite et 70 % des cas d'amygdalite chez les adultes et les enfants sont d'origine virale (Zoorob et al. 2012). En ce qui concerne les cas de pharyngite d'origine bactérienne, l'agent pathogène le plus fréquent responsable de la pharyngite bactérienne aiguë est *Streptococcus pyogenes*.

Les (fluoro)quinolones ne couvrent pas suffisamment le spectre des agents pathogènes qui sont fréquemment identifiés chez les patients atteints de pharyngite et/ou d'amygdalite. En outre, il convient d'envisager une résistance croissante aux (fluoro)quinolones et la possibilité d'effets indésirables invalidants dans cette affection généralement peu grave. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des (fluoro)quinolones dans la pharyngite et/ou l'amygdalite d'origine bactérienne est jugé négatif.

### **Laryngite**

La laryngite infectieuse est principalement une maladie virale spontanément résolutive (causée par le virus parainfluenza, les rhinovirus, le virus de la grippe et l'adénovirus) qui ne répond pas à l'antibiothérapie (Higgins, 1974). Compte tenu de l'étiologie virale prédominante de la laryngite, de sa nature essentiellement spontanément résolutive, de la résistance croissante des microorganismes courants aux (fluoro)quinolones et du risque identifié de survenue d'effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des (fluoro)quinolones dans la laryngite est jugé négatif.

### **Bronchite aiguë**

Généralement, la plupart des infections bronchiques sont d'origine virale. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catharralis* ont été isolés à partir d'échantillons d'expectorations chez jusqu'à 45 % des patients atteints de bronchite aiguë (Macfarlane et al. 1993), mais leur rôle est difficile à distinguer en raison d'une colonisation oropharyngée potentielle chez les individus sains (Laurenzi et al. 1961; Smith et Lockwood 1986).

Au vu des éléments de preuve disponibles et conformément aux lignes directrices européennes (Woodhead et al. 2005, 2011), l'utilisation d'antibiotiques pour traiter la bronchite aiguë chez des personnes par ailleurs en bonne santé présente des bénéfices modestes.

Compte tenu de l'étiologie virale fréquente de la bronchite aiguë, de sa nature essentiellement spontanément résolutive, de la résistance croissante des microorganismes courants aux (fluoro)quinolones et du risque potentiel d'effets indésirables invalidants, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des (fluoro)quinolones dans la bronchite aiguë est jugé négatif.

### **Prophylaxie de la diarrhée du voyageur**

La plupart des cas de diarrhée du voyageur se résorbent spontanément en 3 à 5 jours.

L'antibioprofylaxie n'est pas recommandée pour la plupart des voyageurs (CDC 2017; Hill et al. 2006; Agence de la santé publique du Canada 2015; Riddle et al. 2016). D'après l'évaluation des lignes directrices et des documents de synthèse disponibles, la prophylaxie de la diarrhée du voyageur doit être limitée aux voyageurs qui présentent un risque élevé à court terme.

Compte tenu de la résistance croissante des microorganismes pathogènes aux (fluoro)quinolones, de l'association des (fluoro)quinolones avec la diarrhée associée à *C. difficile*, de leurs autres risques connus en plus du risque d'effets indésirables rares mais néanmoins durables et invalidants, le rapport bénéfice/risque des (fluoro)quinolones dans la prophylaxie de la diarrhée du voyageur est jugé négatif.

### **Préparations préopératoires pour l'otite cholestéatomateuse chronique et l'otite chronique avec propagation aux os**

Les bénéfices de l'antibioprophylaxie systémique en général dans la chirurgie de l'oreille propre-contaminée ne sont actuellement pas suffisamment étayés et les bénéfices par rapport aux antibiotiques topiques ne sont pas prouvés. Dans le cadre de la prophylaxie chirurgicale, il convient de prendre systématiquement en considération les problèmes liés à l'utilisation des (fluoro)quinolones, tels que le développement et la propagation d'agents pathogènes résistants et l'apparition d'effets indésirables dus aux (fluoro)quinolones, notamment le risque d'effets indésirables potentiellement invalidants. Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des (fluoro)quinolones dans les préparations préopératoires pour les otites cholestéatomateuses chroniques et les otites chroniques avec propagation aux os est négatif.

### ***Septicémie***

La septicémie est une maladie grave engageant le pronostic vital du patient et associée à une mortalité élevée. Dans l'ensemble, la septicémie n'est pas spécifique et est généralement un état secondaire (une conséquence) d'une infection primaire. Le traitement doit être ciblé sur l'infection primaire en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du traitement et du site de l'infection. Par conséquent, la septicémie n'est pas acceptable en tant qu'indication autonome conformément à la note explicative (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Par conséquent, l'indication de septicémie doit être supprimée.

Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des (fluoro)quinolones dans la septicémie est jugé négatif et l'indication doit être supprimée.

### ***Décontamination digestive sélective chez les patients dont le système immunitaire est affaibli***

En ce qui concerne l'indication «décontamination digestive sélective chez les patients dont le système immunitaire est affaibli», les bénéfices de l'utilisation des (fluoro)quinolones sont extrêmement limités. En effet, le PRAC n'a pu identifier aucune preuve solide de l'efficacité de l'utilisation des (fluoro)quinolones dans cette indication. En raison du manque de preuves scientifiques sur l'efficacité et de la recommandation du groupe de travail sur les maladies infectieuses (IDWP), le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des (fluoro)quinolones dans la «décontamination digestive sélective chez les patients dont le système immunitaire est affaibli» est jugé négatif.

### ***Prévention des exacerbations chez les femmes souffrant d'infections urinaires récurrentes (IUR)***

Les IUR sont fréquentes chez les jeunes femmes en bonne santé, même si leurs voies urinaires sont généralement normales sur les plans anatomique et physiologique (Hooton 2001).

Selon la directive de l'Association européenne d'urologie (AEU) (Bonkat et al. 2017), la prévention des IUR non compliquées consiste en des conseils et à une incitation à un changement de comportement. La prophylaxie antimicrobienne ne peut être administrée qu'après que des conseils aient été fournis et qu'un changement de comportement ait été incité et lorsque des traitements autres qu'antimicrobiens n'ont pas été efficaces. Compte tenu du risque d'effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles, le rapport bénéfice/risque des (fluoro)quinolones dans l'indication de la prévention des exacerbations chez les femmes présentant des infections urinaires récurrentes est jugé négatif.

### ***Prévention des infections lors des interventions chirurgicales***

Les antibiotiques à spectre large ne doivent pas être utilisés pour la prophylaxie péri-opératoire ou seulement avec précaution dans des cas très sélectifs (directives de l'Association européenne d'urologie (AEU) de 2015 sur les infections urologiques). L'agent utilisé pour la prophylaxie périopératoire ne doit idéalement pas être un agent pouvant être requis pour le traitement des

infections. En outre, les mêmes profils de résistance à la péfloxacin sont partagés avec d'autres quinolones, ce qui rend la péfloxacin impropre à une utilisation en prophylaxie périopératoire. Compte tenu du profil de résistance élevé à la péfloxacin, de l'apparition possible d'une résistance croisée à d'autres quinolones et du risque nouvellement reconnu d'effets indésirables durables et potentiellement invalidants, les risques liés à l'utilisation de la péfloxacin sont supérieurs à ses bénéfices. Par conséquent, les risques sont supérieurs aux bénéfices de cette indication et celle-ci doit être supprimée.

### ***Infections vaginales (vaginite aérobie)***

Les streptocoques du groupe B (SGB), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis* sont les organismes les plus fréquemment associés à la vaginite aérobie (VA) (Rampersaud et al. 2012). La VA nécessite un traitement reposant sur les résultats microscopiques. Un traitement local combiné avec un antibiotique (composante infectieuse), un stéroïde (composante inflammatoire) et/ou un œstrogène (composante atrophique) peut donner les meilleurs résultats. Dans les cas où des *Candida* sont observés au microscope ou dans un milieu de culture, les antifongiques doivent d'abord être testés afin de voir si un autre traitement est toujours nécessaire. Un rinçage vaginal avec de la povidone iodée peut procurer un soulagement rapide des symptômes, mais n'éradique pas à long terme les espèces bactériennes. Les antibiotiques locaux les plus appropriés sont de préférence les antibiotiques non absorbés et les antibiotiques à large spectre, qui couvrent en particulier les bactéries aérobies entériques à Gram-positif et à Gram négatif, comme la kanamycine. Une colonisation tardive est fréquente, mais une infection inflammatoire est rare. L'utilisation d'antibiotiques oraux chez les femmes atteintes de VA est déconseillée (Donders et al. 2015; Wang et al. 2016).

Les (fluoro)quinolones sont parfois recommandées dans le traitement initial des cas graves et/ou compliqués de vaginite aérobie (c'est-à-dire pour contrôler les symptômes aigus dans les cas graves comme la vaginite à staphylocoques ou la vaginite maculaire à streptocoques). Sur la base des données d'efficacité, des recommandations actuelles de traitement et des risques connus liés à l'utilisation des (fluoro)quinolones, notamment des effets indésirables invalidants, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des (fluoro)quinolones dans le traitement de la vaginite est négatif.

### ***Méningite.***

Dans l'UE, l'indication de méningite est seulement approuvée pour la péfloxacin. Les (fluoro)quinolones n'ont pas fait l'objet d'études approfondies pour le traitement de la méningite bactérienne aiguë et, par conséquent, les données disponibles concernant l'utilisation de la péfloxacin chez les patients atteints de méningite sont rares et ne permettent pas de déterminer son efficacité.

Compte tenu de la couverture potentiellement insuffisante des agents pathogènes responsables de la méningite par la péfloxacin et des risques associés à un traitement inapproprié de la méningite, le rapport bénéfice/risque global de cette indication est jugé négatif. Par conséquent l'indication de méningite doit être supprimée.

### ***Infection du liquide céphalorachidien***

Il n'existe pas de données disponibles établissant l'efficacité dans ce contexte clinique. De plus, la terminologie «infection du liquide céphalorachidien» est considérée par le PRAC comme étant incorrecte d'un point de vue médical. Le rapport bénéfice/risque est donc négatif et l'indication doit être supprimée.

### ***Endocardite***

Dans l'UE, l'indication d'endocardite est approuvée exclusivement pour la péfloxacin. L'endocardite infectieuse est une maladie grave engageant le pronostic vital du patient et associée à une mortalité élevée. Les micro-organismes typiques qui peuvent causer l'endocardite infectieuse comprennent

*Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, les bactéries du groupe HACEK, *Staphylococcus aureus* ou *Enterococci*. Après examen des données disponibles, fondées principalement sur des modèles animaux (Giamarellou H et al. 1989), l'efficacité de la péfloxacin ne peut être établie.

Compte tenu de la couverture potentiellement insuffisante des pathogènes responsables de l'endocardite par la péfloxacin et des risques associés à un traitement inapproprié de l'endocardite, le rapport bénéfice/risque de cette indication est jugé négatif.

### ***Pneumonie nosocomiale***

La faible activité antimicrobienne de la péfloxacin contre *Pseudomonas aeruginosa* exclut son utilisation dans la pneumonie nosocomiale où *P. aeruginosa* est un pathogène fréquent. En outre, l'activité de l'ofloxacin contre les pathogènes pertinents est trop limitée pour justifier son utilisation dans la pneumonie nosocomiale. Dans ces infections, il faut s'attendre à une évolution compliquée ainsi qu'à un niveau élevé d'agents pathogènes résistants. Le rapport bénéfice/risque global pour cette indication est donc jugé négatif.

### ***Otite externe***

L'otite externe aiguë est une cellulite de la peau et de l'hypoderme du conduit auditif, avec inflammation aiguë et œdème variable. Dans la majorité des cas, l'otite externe est causée par une infection bactérienne (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), mais d'autres agents causals comme une infection fongique ou des processus dermatologiques non infectieux doivent également être pris en considération. En cas d'otite externe bactérienne, les principaux agents pathogènes responsables sont *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, qui se caractérisent souvent par une infection polymicrobienne (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Bien que l'efficacité du traitement antibactérien topique ait été confirmée dans des essais cliniques, l'utilisation du traitement systémique est discutable (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) et doit être limitée à l'otite externe durable ou à la propagation locale ou systémique de l'infection (Sander 2001). Compte tenu de ce qui précède, le rapport bénéfice/risque pour cette indication est jugé négatif.

## **Catégorie 4: reformulation des indications en fonction des connaissances médicales actuelles**

Les indications de cette catégorie sont modifiées (voir annexe III) pour une des raisons suivantes.

- (1) Elles sont trop générales et englobent trop d'entités médicales en termes de preuves scientifiques disponibles pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque des (fluoro)quinolones, compte tenu de la *ligne directrice relative à l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* et des (sous-)indications mentionnées dans les catégories 1, 2 ou 3 ci-dessus. Il convient donc de modifier ces indications générales.
- (2) La terminologie est incorrecte d'un point de vue médical.

**Tableau 4 - Indications de la catégorie 4 qui sont considérées comme trop générales**

<b>Intitulé de l'indication</b>
Infections rénales, urinaires et génitales
Infections des voies urinaires
Infections respiratoires
Pneumonie

Infections des oreilles, du nez et de la gorge
Infections de la peau et des tissus mous
Infections génitales
Infections gynécologiques

**Tableau 5 - Indications de la catégorie 4 à reformuler selon des termes médicaux précis**

Indications
Infection du système digestif et des voies biliaires
Prévention des infections lors des interventions chirurgicales
Prophylaxie des infections urinaires systémiques
Prévention des infections urinaires systémiques

L'annexe III de l'avis du CHMP donne des précisions sur les modifications ou les reformulations des indications de la catégorie 4 mentionnées dans les tableaux 4 et 5 ci-dessus.

En plus des modifications des indications mentionnées ci-dessus, le PRAC a recommandé d'apporter d'autres modifications aux informations sur le produit, y compris d'autres mises en garde et précautions d'emploi concernant les effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles.

Le PRAC a également recommandé la suspension des quinolones suivantes: acide nalidixique, acide pipémidique, cinoxacine et fluméquine. Le rapport bénéfice/risque de quatre substances (acide pipémidique, acide nalidixique, fluméquine et cinoxacine) est jugé négatif. En effet, en raison de leur structure chimique et de leur profil pharmacodynamique et pharmacocinétique (gamme très étroite d'activité antibactérienne, concentrations minimales inhibitrices élevées), leurs bénéfices sont limités sur la base des données actuellement disponibles. Il est également à noter que ces substances ne sont mentionnées dans aucune directive clinique et que leur place dans l'arsenal thérapeutique des infections urinaires/génitales/gastro-intestinales n'est plus justifiée. Compte tenu des bénéfices limités et du risque global lié à l'utilisation de ces médicaments, notamment le risque d'effets durables, invalidants et potentiellement irréversibles, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments est négatif. Pour lever la suspension, le TAMM doit soumettre des preuves scientifiques appropriées pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif de ces médicaments. Les TAMM doivent justifier la recommandation posologique et tenir compte de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques appropriées à l'appui de l'indication.

Les éléments essentiels d'une communication directe aux professionnels de santé ont été convenus, ainsi que le calendrier de sa diffusion.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant que:

- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, résultant de données de

pharmacovigilance, pour les médicaments contenant des substances apparentées aux quinolones/fluoroquinolones destinés à une utilisation systémique et par inhalation.

- Le PRAC a pris en compte la totalité des données présentées pour les médicaments à base de quinolones et (fluoro)quinolones en ce qui concerne les effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles. Ces données comprenaient les réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché par écrit, ainsi que les résultats des consultations avec le groupe de travail sur les maladies infectieuses. En outre, le PRAC a considéré les avis des organisations de patients, des patients, des familles, des soignants et des professionnels de santé lors d'une audience publique. Le PRAC a également examiné toutes les données soumises par les différentes parties prenantes, avant et après l'audience publique.
- Le PRAC a conclu que certains des effets indésirables graves associés à l'utilisation des quinolones/fluoroquinolones pouvaient très rarement être durables, invalidants et potentiellement irréversibles et que ces risques sont un effet de classe.
- Le PRAC a conclu que pour les patients atteints d'une infection grave sensible à ces antibiotiques, les fluoroquinolones demeurent une option thérapeutique importante malgré le risque très rare d'effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles.
- Le PRAC a conclu qu'en cas d'infections légères, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Par conséquent, les fluoroquinolones doivent être réservées au traitement de dernière intention chez les patients chez qui d'autres options thérapeutiques ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérées.
- Le PRAC a également conclu qu'en cas d'infections légères et/ou spontanément résolutive, les bénéfices du traitement par les quinolones/fluoroquinolones ne sont pas supérieurs au risque global lié à l'utilisation de ces médicaments, notamment le risque grave d'effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles.
- En conséquence, le PRAC a recommandé la suspension des médicaments à base de quinolones suivants: l'acide nalidixique, l'acide pipémidique, la cinoxacine et la fluméquine, car leur rapport bénéfice/risque n'est positif pour aucune indication. Pour lever la suspension, le TMM doit soumettre des preuves scientifiques appropriées pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif du médicament.
- De plus, le PRAC a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit, y compris l'indication et d'autres mises en garde et précautions d'emploi concernant les effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles.
- Les éléments essentiels d'une communication directe aux professionnels de santé ont été convenus, ainsi que le calendrier de sa diffusion.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de fluoroquinolones suivants: péfloxacin, loméfloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, prulifloxacine et rufloxacine demeure favorable sous réserve des modifications approuvées apportées aux informations sur le produit et d'autres mesures de minimisation des risques.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour la péfloxacin, la loméfloxacin, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'ofloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine, la prulifloxacine et la rufloxacine.

Le PRAC a également conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de quinolones suivants: acide nalidixique, acide pipémidique, cinoxacine et fluméquine n'est plus favorable et que ces médicaments doivent être suspendus. Pour lever la suspension, le PRAC a recommandé que le TMM soumette des preuves scientifiques appropriées pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif du médicament quelle que soit l'indication.

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions scientifiques du PRAC et les motifs de la recommandation.