



Points de repère du rédacteur

► Il est difficile d'identifier les effets nocifs des traitements antimicrobiens; les mises en garde sont souvent formulées avec beaucoup de précautions. Les effets secondaires indésirables courants et légers sont identifiés dans le présent article, de même que les effets plus graves, qui sont rares dans le cas des médicaments autorisés à demeurer sur le marché. Les effets allergiques sont surtout de nature dermatologique, quoique d'autres systèmes et appareils soient parfois touchés, surtout dans les cas graves tels que l'anaphylaxie. Les effets nocifs graves persistants sont spécifiques à chaque groupe de médicaments.

► Tous les antibiotiques évalués causent des effets gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, perte d'appétit, ballonnement), souvent parce qu'ils perturbent la flore intestinale. Les antibiotiques à large spectre causent aussi la prolifération d'espèces de *Candida*, surtout chez les personnes diabétiques. Les infections à *Clostridium difficile* sont plus souvent causées par l'ampicilline ou l'amoxicilline, la clindamycine, les céphalosporines de troisième génération (comme le céfotaxime et la ceftazidime) et les fluoroquinolones.

► Bien que certains effets indésirables apparaissent après une antibiothérapie reçue à l'hôpital, environ la moitié des effets indésirables apparaissent après la prise d'une antibiothérapie en milieu communautaire, souvent prescrite par des spécialistes qui ne sont pas médecins de famille, pour traiter des problèmes médicaux complexes.

Mise à jour sur les effets indésirables des traitements antimicrobiens en pratique communautaire

Samiha Mohsen James A. Dickinson MB BS PhD CCFP FRACGP
Ranjani Somayaji MD MPH FRCPC

Résumé

Objectif Rassembler l'information sur les effets indésirables des antibiotiques, que pourront utiliser les médecins prescripteurs comme référence et ressource d'apprentissage.

Qualité des données Une recherche a été effectuée dans les sites web de diverses agences nationales indépendantes et dans de récentes revues de synthèse. Un tableau résume les effets indésirables de chaque groupe d'antimicrobiens et en indique les allergies, les effets nocifs à court terme et les effets nocifs graves. La fréquence de chaque effet indésirable apparaît au tableau lorsque disponible.

Message principal Les antimicrobiens sont nécessaires pour traiter diverses maladies. Ils causent cependant des effets indésirables, tels que des réactions allergiques, en plus d'augmenter la résistance bactérienne. Nous sommes de plus en plus conscients du besoin de détecter et d'évaluer les effets indésirables associés aux médicaments. Des effets nocifs graves ont récemment été associés à des antibiotiques couramment utilisés. Ainsi, nous avons résumé, dans le présent article, les connaissances actuelles en matière d'effets nocifs liés aux antibiotiques oraux à action générale qui sont régulièrement utilisés en pratique familiale.

Conclusion Il est difficile d'identifier et d'attribuer les probabilités exactes de la plupart des effets nocifs. Cependant, tous les antimicrobiens courants produisent des effets nocifs dont il faut tenir compte lors de la décision de prescrire. Nombreux sont les effets indésirables qui ne sont pas reconnus par les prescripteurs. Puisque les effets indésirables sont inévitables, les antimicrobiens doivent être prescrits pour la durée la plus brève possible, seulement lorsque la probabilité d'un bienfait surpasse le risque d'effets nocifs.

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus souvent utilisés. Ils sont utiles pour le traitement des infections graves et potentiellement mortelles. Par ailleurs, leur utilisation entraîne la résistance bactérienne et des effets indésirables. La plupart des recherches ayant porté sur les antibiotiques se concentrent sur leurs bienfaits, mais beaucoup moins d'articles ont été publiés au sujet de leurs effets nocifs. Pourtant, lorsqu'ils prescrivent un médicament, les cliniciens doivent équilibrer les bienfaits et les effets nocifs potentiels liés aux médicaments prescrits. Lorsque le bienfait potentiel d'un médicament est grand, un risque modéré d'effets nocifs est acceptable. Cependant, lorsque le bienfait est négligeable, même un faible risque est inacceptable. Par exemple, lorsque le chloramphénicol était disponible et que peu d'autres médicaments traversaient la barrière hémato-encéphalique, il était utile contre la méningite et valait le faible mais grave risque d'anémie aplasique. Toutefois, après l'avènement

d'antibiotiques plus sécuritaires contre la méningite, le risque est devenu trop grand. À leur lancement, les sulfonamidés étaient des « médicaments miracles », et ils étaient les seuls antibactériens commercialisés pour traiter de nombreuses infections. Ils ont été grandement utilisés pendant plusieurs années, mais leur contribution aux réactions cutanées sévères en a réduit l'utilisation¹.

Les réactions allergiques sont les effets nocifs les mieux connus, et elles ont fait l'objet de récentes revues de synthèse^{2,3}. On apprend aux professionnels médicaux à systématiquement s'informer des allergies avant de prescrire ou de distribuer des antibiotiques (ou d'autres médicaments). Les renseignements sur les allergies sont malheureusement peu précis, car beaucoup d'allergies ne sont pas répertoriées. Les faux positifs aux tests d'allergie sont également fréquents².

La résistance communautaire aux antibiotiques est dans l'actualité et fait l'objet de nombreuses mises en garde quant à la possibilité et à la prévalence grandissante des infections multirésistantes sans autre option d'antibiothérapie, ainsi qu'au risque d'infection secondaire (plus particulièrement à *Clostridium difficile*)⁴⁻¹¹. Cette résistance aux antibiotiques a lieu non seulement au niveau sociétal, mais aussi au niveau individuel; les personnes qui prennent plus d'antibiotiques ont plus tendance à acquérir d'autres infections et leur flore bactérienne est plus résistante à leur prochaine antibiothérapie^{8,9}.

D'autres effets nocifs ou indésirables liés aux antibiotiques sont identifiés de plus en plus fréquemment. Les effets indésirables peuvent être courants ou rares et leur gravité peut varier; ils peuvent être proportionnels à la dose ou à la durée, ou encore complètement idiosyncrasiques. Malheureusement, les effets nocifs directs liés aux antibiotiques sont rarement identifiés par le patient ou le prescripteur, en partie parce que beaucoup de ces effets indésirables courants sont masqués par les effets de la maladie ou de l'infection (p. ex. nausées, vomissements) et que les patients ne les signalent pas. Certains effets indésirables se manifestent après la fin du traitement, donc si les patients ne sont pas suivis longitudinalement, le médecin ayant instauré l'antibiothérapie pourrait ne pas l'apprendre. Puisque beaucoup d'effets indésirables se manifestent à une fréquence relativement faible (et sont déterminés seulement dans le cadre d'études d'envergure ou d'une pharmacovigilance prolongée), il est difficile de les reconnaître ou de les attribuer directement à un médicament. Des effets nocifs graves ont récemment été rapportés à l'emploi de quinolones, des antibiotiques utilisés en pratique depuis de nombreuses années¹².

Il est nécessaire d'avoir une connaissance précise des effets nocifs liés aux antibiotiques afin d'éclairer notre approche de prise en charge des infections, surtout en milieu communautaire. Il est difficile pour les médecins de connaître les diverses natures et fréquences des effets nocifs liés à chaque agent ou à chaque classe d'antibiotiques¹³⁻¹⁵. Les renseignements sur les effets

indésirables sont souvent abrégés ou simplifiés dans la documentation de référence des médicaments. Une des étapes clés de l'approche clinique de prise en charge des infections consiste à bien comprendre les bienfaits potentiels des antibiotiques et de les évaluer par rapport aux effets nocifs potentiels.

Objectif

Pour aider les médecins en pratique communautaire, nous avons résumé l'information sur les effets indésirables des antibiotiques afin de créer une ressource d'apprentissage et de référence aux fins de prescription. Nous avons effectué une revue et avons rassemblé les déclarations d'effets indésirables liés aux antimicrobiens fréquemment utilisés au-delà des réactions allergiques et de la résistance. Nous nous sommes concentrés sur les effets nocifs pouvant modifier les choix de prescription en pratique communautaire, mais nous n'avons pas recueilli les données sur les interactions médicamenteuses ou les surdoses.

Nous avons arrêté notre recherche aux antibiotiques et aux antifongiques oraux à action générale qui sont régulièrement utilisés en pratique communautaires: β -lactamines (pénicillines et céphalosporines), fosfomycine, lincosamides, linézolide, macrolides, méthénamine, métronidazole, nitrofurantoïne, quinolones, sulfonamidés, tétracyclines, vancomycine et antifongiques azolés.

Qualité des données

Nous avons effectué une recherche dans les sites web des agences nationales indépendantes importantes qui ont recours à des méthodes semblables de pharmacovigilance et de jugements quant à l'innocuité des médicaments¹⁶: la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* du Royaume-Uni, l'*European Medicines Agency*, l'*Australian Therapeutic Goods Administration* et *Medsafe* de la Nouvelle-Zélande¹⁷⁻²¹. Sur ces sites web, nous avons recherché chaque antimicrobien énuméré au **Tableau 1** et en avons rapporté les réactions allergiques, les effets indésirables spontanément résolutifs et habituellement transitoires fréquents ainsi que les effets nocifs graves^{2,3,10,12,22-63}. Les *effets nocifs graves* désignent les manifestations pouvant entraîner le décès, causer un défigurement grave, perturber grandement la qualité de vie ou causer une perte ou une diminution substantielle de la mobilité¹⁶. Les effets nocifs graves incluent les mises en garde encadrées émises par la FDA pour alerter les prescripteurs d'un effet indésirable grave ou pour restreindre l'utilisation du médicament. Nous avons relevé très peu de conflits entre ces sites web sur les déclarations d'effets indésirables; en général, c'est la FDA qui fournissait le plus de détails. (Les mises en garde sur la moxifloxacine ne sont toutefois pas uniformes.)

Tableau 1. Effets indésirables des antibiotiques: Les effets en caractères gras sont inclus dans les mises en garde encadrées de la FDA; le risque est indiqué selon les catégories du CIOMS (Tableau 2)²² lorsque la fréquence des effets indésirables n'était pas disponible.

MÉDICAMENTS	RÉACTIONS ALLERGIQUES	RÉACTIONS SPONTANÉMENT RÉSOLOUTIVES ET HABITUELLEMENT TRANSITOIRES	EFFETS NOCIFS GRAVES
β-lactamines			
Pénicillines			
<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline V potassium 	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée ou urticaire • Démangeaisons² • Peu fréquentes: anaphylaxie réelle hypersensibilité (0,01 %)²³ • Fréquentes: allergie (9 %)³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquentes: effets gastro-intestinaux—vomissements • Nausées, diarrhée, ballonnement, indigestion, douleur abdominale et perte d'appétit (0,1 à 1 % des patients)²³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie mortelle (0,0015 à 0,002 %)³ • Très rares: anémie médicamenteuse, inflammation rénale, maladie sérique^{2,23} • Infection à <i>Clostridium difficile</i>²⁴
<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline 	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée (5 à 10 %)³ • Anaphylaxie • Fréquentes: allergie³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquentes: effets gastro-intestinaux²⁵ • Diarrhée (environ 2 %)²⁵ • Candidose (RC = 7,77, NNN = 27)^{25,26} • Érythème fessier (50 %)^{27,28} • Éruption cutanée chez les patients atteints de mononucléose^{29,30} 	<ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie³⁰ • Infection à <i>C. difficile</i>^{30,31} • Hématurie²⁵
<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline et clavulanate 	Mêmes que pour l'amoxicilline, en plus de: <ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée • Urticaire² 	Mêmes que pour l'amoxicilline, en plus de: <ul style="list-style-type: none"> • Fréquentes: effets gastro-intestinaux • Céphalée³² • Diarrhée (RC = 3,30, NNN = 10)^{25,33} • Candidose (RC = 7,77, NNN = 20)^{25,26} 	Mêmes que pour l'amoxicilline, en plus de: <ul style="list-style-type: none"> • Rares: hépatite médicamenteuse³² • Infection à <i>C. difficile</i> (RR = 15,50)^{10,31}
<ul style="list-style-type: none"> • Cloxacilline 	<ul style="list-style-type: none"> • Très rares: éruption cutanée • Très rares: urticaire • Très rares: anaphylaxie² 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux³⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie avec éosinophilie³⁴
Céphalosporines			
<ul style="list-style-type: none"> • Céphalexine (première génération), céfuroxime (deuxième génération) et céfixime (troisième génération)^{35,36} 	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquentes: effets dermatologiques (éruption cutanée: 1 à 2 %)² • Fréquentes: allergie (1,3 %)² 	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquentes: effets gastro-intestinaux observés dans plus de cas sous la troisième génération que sous la première génération (2,5 % pour première; 4,5 à 15 % pour troisième) • Fréquentes: céphalées, symptômes neurologiques (étourdissements, paresthésie) (1 à 2 %) • Temps de Quick prolongé (4 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome semblable à une maladie sérique (0,024 à 0,2 %)² • Thrombophlébite (1 à 2 %) • Peu fréquentes: toxicités hématologiques (< 1 %) • Infection à <i>C. difficile</i> (troisième génération; RR = 15,33)¹⁰
Non-β-lactamines			
<ul style="list-style-type: none"> • Fosfomycine^{37,38} 	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée (1,4 %) • Rares: œdème de Quincke 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée (10,4 %) • Nausée (5,2 %) • Céphalée (10,3 %) • Vaginite (7,6 %) • Rhinite (4,5 %) • Dorsalgie (3,0 %) • Dysménorrhée (2,6 %) • Troubles menstruels (< 1 %) • Pharyngite (2,5 %) • Étourdissements (2,3 %) • Douleur abdominale (2,2 %) • Douleur (2,2 %) • Dyspepsie (1,8 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphadénopathie (< 1 %), anémie aplasique, asthme (exacerbation), ictère cholestatique, nécrose hépatique et mégacolon toxique³⁸

Tableau 1 suite à la page e231

Tableau 1 suite de la page e230

MÉDICAMENTS	RÉACTIONS ALLERGIQUES	RÉACTIONS SPONTANÉMENT RÉSO-LUTIVES ET HABITUELLEMENT TRANSITOIRES	EFFETS NOCIFS GRAVES
Lincosamides			
• Clindamycine	• Très rares: allergie ²	• Très fréquentes: effets gastro-intestinaux—diarrhée le plus souvent (12 à 14 %) ³⁹ • Effets dermatologiques (rougeur de la peau, éruption cutanée)	• Réaction à <i>C. difficile</i> (RR = 29,97) ^{10,39}
Linézolide ⁴⁰	• Fréquentes: éruption cutanée (2 %) et urticaire • Très rares: réactions allergiques	• Nausée (6,2 %), constipation (2,2 %), vomissements, diarrhée (8,3 %) • Fièvre (1,6 %) • Étourdissements (2,0 %)	• Myélosuppression (y compris anémie, leucopénie, pancytopenie et thrombopénie; irréversible dans certains cas. Surveiller la FSC toutes les semaines durant le traitement) • Infection à <i>C. difficile</i> • Neuropathie périphérique et optique (irréversible dans certains cas) • Hypertension, convulsions, acidose lactique • Syndrome sérotoninergique (inhibiteur faible de la MAO) lors de la prise d'inhibiteurs de la MAO ou de médicaments sérotoninergiques, surtout les ISRS ou IRSN, mais aussi d'autres médicaments
Macrolides			
• Érythromycine, clarithromycine et azithromycine	• Rares: réaction cutanée allergique ^{41,42}	• Effets gastro-intestinaux: douleur gastrique (NPT = 17), diarrhée (NPT = 19), nausée (NPT = 19) et vomissements (NPT = 45) ⁴¹	• Infection à <i>C. difficile</i> (RR = 5,8) ¹⁰ • Rythmes cardiaques irréguliers (irréversible; surtout lors de l'allongement du segment QT sous-jacent) ⁴² • Perte auditive (irréversible) ⁴¹ • Rares: décès d'origine cardiovasculaire (azithromycine) ⁴³ • hépatite médicamenteuse mixte (idiosyncrasique) ³² • Infection à <i>C. difficile</i> : érythromycine (RR = 10,03), clarithromycine (RR = 7,49) et azithromycine (RR = 2,88)
Méthénamine ⁴⁴	• Éruption cutanée et urticaire (2 à 5 %)	• Effets gastro-intestinaux (3,5 %) • Effets urologiques à fortes doses (p. ex. dysurie, pollakiurie, hématurie, albuminurie)	• s.o.
Métronidazole ⁴⁵	• Effets dermatologiques (3 %)	• Effets gastro-intestinaux: surtout la nausée (12 %) • Goût métallique • Infection secondaire à espèces de <i>Candida</i>	• Carcinogène chez les rats et les souris • Convulsions (à l'emploi prolongé, réversible) • Neuropathie périphérique (à l'emploi prolongé, irréversible) • Pancytopenie (réversible à l'arrêt du traitement) • Effets sur l'appareil reproducteur (dyspareunie, pression pelvienne, proctite, sécheresse vaginale, baisse de la libido; réversible) • Effets urologiques (p. ex. dysurie, polyurie, incontinence, urine foncée [1 sur 100 000]; réversible) • Autres: arthralgies, congestion nasale (réversible)

Tableau 1 suite à la page e232

Tableau 1 suite de la page e231

MÉDICAMENTS	RÉACTIONS ALLERGIQUES	RÉACTIONS SPONTANÉMENT RÉSO- LUTIVES ET HABITUELLEMENT TRANSITOIRES	EFFETS NOCIFS GRAVES
Nitrofurantoïne	<ul style="list-style-type: none"> • Effets dermatologiques tels qu'éruption cutanée et DRESS² 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux tels que vomissements, diarrhée et douleur à l'estomac⁴⁶ • Nausée (8 %), céphalée (6 %) et flatulences (1,5 %)⁴⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité pulmonaire: réactions pulmonaires chroniques; pneumonite interstitielle diffuse, fibrose pulmonaire ou les deux (irréversible)⁴⁶ • Insuffisance hépatique médicamenteuse³² • Anémie aplasique⁴⁶ • Neuropathie périphérique (irréversible)⁴⁶ • Anémie hémolytique⁴⁶
Quinolones	<ul style="list-style-type: none"> • Rares: réactions allergiques³ • Bouffées vasomotrices, démangeaisons et œdème de Quincke² 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux⁴⁷ • Céphalées^{12,47} • Arthralgies et myalgies⁴⁷ • Neuropathies (engourdissement, picotements)⁴⁷ • Confusion⁴⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Tendinite et rupture du tendon d'Achille, surtout chez les > 60 a ou à l'emploi concomitant de corticostéroïdes^{12,47,48} • Risque accru de rupture de l'aorte abdominale^{12,49} • Neuropathie périphérique persistante (irréversible)^{12,47} • Dysglycémie, coma hypoglycémique⁴⁷ • Perturbations neurologiques ou psychiatriques⁵⁰ • Exacerbation de la myasthénie grave • Infection à <i>C. difficile</i>¹⁰: lévofloxacine (RR = 1,93), ciprofloxacine (RR = 8,03) et moxifloxacine (RR = 1,2) • Rares: décollement de la rétine (4 par 10 000)⁵¹ • Hépatite médicamenteuse mixte⁵² • Moxifloxacine: hépatite fulminante et nécrolyse épidermique toxique⁵²
Sulfonamidés et médicaments connexes	<ul style="list-style-type: none"> • Taux supérieur de réactions allergiques sous le triméthopri- me-sulfaméthoxazole c. le triméthopri- me seul (3,9 à 5 % c. < 2 %)^{53,54} • Peu fréquentes: réactions allergiques graves pouvant entraîner le décès⁵³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausée⁵⁴ • Effets gastro-intestinaux (3 %) • Hyperkaliémie (environ 3 %)⁵⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • s.o. • Réactions d'hypersensibilité (0,09 %): inclut anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome semblable à une maladie sérique, syndrome lupoïde, pneumonite, hépatite, néphrite interstitielle, vasculite et pancytopenie⁵⁵ • Rares: hépatite médicamenteuse mixte³² • Infection à <i>C. difficile</i> (RR = 3.32)^{10,55}
Tétracyclines			<ul style="list-style-type: none"> • Pourrait causer la décoloration permanente des dents pendant le développement de la dentition (deuxième moitié de la grossesse, petite enfance et enfance jusqu'à l'âge de 8 a)⁵⁶ • Peut causer des effets nocifs sur le fœtus lorsque administré à une femme enceinte⁵⁶ • Diarrhée liée à <i>C. difficile</i>⁵⁶

Tableau 1 suite à la page e233

Tableau 1 suite de la page e232

MÉDICAMENTS	RÉACTIONS ALLERGIQUES	RÉACTIONS SPONTANÉMENT RÉSO-LUTIVES ET HABITUELLEMENT TRANSITOIRES	EFFETS NOCIFS GRAVES
<ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline 	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée (1 %) ⁵⁷ • Urticaire ⁵⁷ • Réactions indésirables cutanées ⁵⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux (jusqu'à 20 %) ⁵⁷ • Phototoxicité (incidence de 3 % à 100 mg/j, 20 % à 150 mg/j, 42 % à 200 mg/j, 7,5 % dans l'ensemble) ⁵⁸ • Prise pondérale anormale (23 % dans les cas d'endocardite de fièvre Q) ⁵⁸ • Œsophagite ⁵⁹ • Ulcères œsophagiens ⁵⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction d'hypersensibilité ⁵⁷ • Réaction semblable à une maladie sérique ⁵⁷ • Infection à <i>C. difficile</i> (RR = 7,23) ¹⁰
<ul style="list-style-type: none"> • Minocycline 	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée ² • Urticaire ² 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux (25 %) ⁵⁹ • Effets neurologiques (vertige, ataxie, étourdissements, faiblesse) ⁵⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction d'hypersensibilité ⁵⁷ • Réaction semblable à une maladie sérique ⁵⁷ • Lupus médicamenteux ⁵⁷ • Pneumonite ⁵⁷ • Hyperpigmentation de la peau (irréversible) ⁵⁸
<ul style="list-style-type: none"> • Tétracycline 	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée ² • Urticaire ² 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux ⁵⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction d'hypersensibilité ⁵⁷ • Réaction semblable à une maladie sérique ⁵⁷ • <i>C. difficile</i> (RR = 14,04) ¹⁰
Vancomycine ⁶⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausée (17 %), douleur abdominale (15 %), vomissements (9 %), diarrhée (9 %), flatulences (8 %) • Fatigue (5 %) • Dorsalgie (6 %) • Céphalées (7 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité: rapports d'insuffisance rénale (5 %), surtout chez les > 65 a (irréversible dans certains cas) • Hypokaliémie (13 %) • Œdème périphérique (6 %)
Agents azolés			
<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazole ⁶¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • s.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux (jusqu'à 7 %) • Effets neurologiques (jusqu'à 3 %; p. ex. étourdissements, céphalée, dysgueusie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique grave ou mortelle (irréversible dans certains cas) • Anaphylaxie • Autres: asthénie, convulsions, perturbations métaboliques (lipidémie) myalgie, insomnie, éruptions cutanées sévères, alopecie (plus fréquente dans les cas d'infection à VIH)
<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazole ⁶² 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets dermatologiques (jusqu'à 3 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets gastro-intestinaux (jusqu'à 11 %) • Effets généraux (jusqu'à 9 %; p. ex. fatigue, fièvre, malaise) • Effets neurologiques (jusqu'à 10 %; p. ex. étourdissements, céphalée, somnolence, rêves anormaux) • Baisse de la libido, impuissance (1 %) • Effets cardiaques ou rénaux (jusqu'à 2 %; p. ex. hypertension, hypokaliémie) • Hausse des enzymes hépatiques (4 %) • Symptômes nasaux, sinusaux et respiratoires (jusqu'à 9 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité: insuffisance hépatique mortelle • Réactions d'hypersensibilité • Perte auditive transitoire ou permanente (irréversible) • Autres: cytopénies, neuropathies, troubles visuels, dysgueusie, œdème pulmonaire, éruptions cutanées sévères (p. ex. syndrome de Stevens Johnson, vasculite), œdème
<ul style="list-style-type: none"> • Kétoconazole ⁶³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées et vomissements (3 %), prurit (1,7 %), douleur abdominale (1,3 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité 3,6 % (IC à 95 % 3,2 à 4,2)

FSC—formule sanguine complète, CIOIMS—Council for International Organizations of Medical Sciences, DRESS—éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, FDA—Food and Drug Administration, MAO—monoamine oxydase, s.o.—sans objet, NNN—nombre néces-saire pour nuire, NPT—nombre de patients à traiter, RC—rapport de cote, RR—risque relatif, IRSN—inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ISRS—inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Tableau 2. Descripteurs de la fréquence des événements

DESCRIPTEUR DU CIOMS	FRÉQUENCE
Très fréquent	> 1 sur 10
Fréquent	1 sur 10 à 1 sur 100
Peu fréquent	1 sur 100 à 1 sur 1000
Rare	1 sur 1000 à 1 sur 10 000
Très rare	< 1 sur 10 000

CIOMS—Council for International Organizations of Medical Sciences. Données du CIOMS Working Group IV²².

Le processus utilisé par ces agences pour identifier les réactions indésirables liées aux médicaments commence par l'identification d'un danger possible (un signal), qui est alors évalué et investigué plus en profondeur. Pour identifier un signal, les agences nationales s'appuient sur les déclarations de manifestations indésirables des médicaments. Les signaux sont également déterminés par la surveillance de l'information sur les effets indésirables de plusieurs autres sources (p. ex. données tirées d'études observationnelles et contrôlées). Les signaux sont alors décortiqués aux fins d'une investigation plus poussée en évaluant la qualité des données probantes, la plausibilité biologique, la gravité et la fréquence de l'effet. Les signaux choisis sont alors investigués en profondeur par l'entremise d'études mécanistiques de laboratoire et d'approches épidémiologiques¹⁶.

Puisque certains effets indésirables ne sont pas signalés par ces agences, nous avons également réalisé une recherche des publications scientifiques dans le but de fournir un tableau exhaustif des effets indésirables liés à chaque antimicrobien. Une recherche a été effectuée dans les bases de données MEDLINE, PubMed et Google Scholar, à l'aide des mots-clés suivants: *adverse effects*, *prevalence*, et les noms d'antimicrobiens précis et leurs synonymes. Nous avons répertorié la fréquence des événements indésirables, le cas échéant, dans la forme présentée (p. ex. pourcentage de patients, nombre nécessaire pour nuire, risque relatif). Lorsque la fréquence n'était pas rapportée, nous avons utilisé les descripteurs du groupe de travail *Council for International Organizations of Medical Sciences* (Tableau 2)²².

Message principal

L'identification des effets nocifs est une tâche difficile dont les résultats sont insatisfaisants. Les sites web officiels sont difficiles à utiliser, et les mises en garde sont souvent formulées avec beaucoup de précautions, ce qui les rend difficiles à bien comprendre. Nous avons relevé les effets indésirables courants et légers, de même que les effets plus graves, qui sont rares dans le cas des médicaments autorisés à demeurer sur le marché. Les effets allergiques sont surtout de nature dermatologique, quoique d'autres systèmes et appareils soient parfois touchés, surtout dans les cas graves tels

que l'anaphylaxie². Les effets nocifs graves persistants sont spécifiques à chaque groupe de médicaments^{1,3}.

Tous les antibiotiques évalués causent des effets gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, perte d'appétit, ballonnement), souvent parce qu'ils perturbent la flore intestinale. Les antibiotiques à large spectre causent aussi la prolifération d'espèces de *Candida*, surtout chez les personnes diabétiques. Les infections à *Clostridium difficile* sont plus souvent causées par l'ampicilline ou l'amoxicilline, la clindamycine, les céphalosporines de troisième génération (comme le céfotaxime et la ceftazidime) et les fluoroquinolones³¹. Alors que certains effets indésirables apparaissent après une antibiothérapie reçue à l'hôpital, environ la moitié des effets indésirables apparaissent après une antibiothérapie en milieu communautaire, souvent prescrite par des spécialistes qui ne sont pas médecins de famille pour traiter des problèmes médicaux complexes^{64,65}. Teng et coll. ont utilisé le système de déclaration d'événements indésirables de la FDA pour calculer le risque relatif d'infection à *C difficile*¹⁰. Leurs résultats corroborent les estimations antérieures, sauf dans le cas des quinolones qui ont déjà démontré un risque plus élevé¹⁰. L'amoxicilline produit une éruption maculo-papuleuse répandue chez les patients qui présentent une anomalie monocyttaire (p. ex. beaucoup de patients atteints d'une mononucléose infectieuse, de certaines leucémies ou d'une infection à VIH)²⁹. Le site web de l'*European Medicines Agency* émet une mise en garde précisément contre la moxifloxacine causant l'hépatite fulminante¹⁹. Cette mise en garde est également obligatoire au Canada, mais pas aux États-Unis.

Le spectre d'action des quinolones est très vaste, les infections y sont de plus en plus résistantes, et certaines données en étayent les effets généraux, comme l'infection à *C. difficile* et autres effets nocifs précis. Les médecins doivent donc envisager d'autres médicaments contre les infections légères à modérées. La moxifloxacine n'est pas plus efficace que les autres quinolones, mais elle produit plus d'effets toxiques graves. Les médicaments d'association cumulent le risque d'effets indésirables des deux composants; ils ne doivent donc être utilisés que lorsque le spectre de la couverture est nécessaire. Le sulfaméthoxazole-triméthoprime est utile pour le traitement des infections graves à staphylocoque, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement pneumonie à *Pneumocystis carinii*) et autres infections atypiques. De nombreux médecins canadiens ignorent que dans beaucoup de pays, le triméthoprime seul est le traitement standard de la plupart des infections urinaires (y compris l'orchépididymite et la prostatite) et que la différence d'efficacité est imperceptible⁶⁴. Le linézolide est rarement instauré en pratique communautaire, mais il faut être plus sensibilisé à son taux élevé d'effets indésirables et d'interactions lorsque les patients sous ce médicament

reçoivent leur congé, habituellement en désescalade du traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline. L'efficacité de la doxycycline et de la minocycline est comparable, mais la minocycline produit plus d'effets indésirables^{57,58}, dont certains sont uniques, surtout si son emploi est prolongé. Il est difficile de comprendre pourquoi la minocycline est toujours prescrite⁶⁶. Les macrolides, surtout l'azithromycine, ont été liés au décès d'origine cardiovasculaire, surtout chez les personnes âgées, mais de récentes revues systématiques et méta-analyses⁶⁷ et les analyses des données administratives des É.-U.⁶⁸ laissent penser que l'association apparente à l'infarctus du myocarde ou aux décès d'origine cardiovasculaire serait probablement le fruit d'un biais.

Limites

Les déclarations d'effets indésirables sont sporadiques, et peu de cliniciens reconnaissent et déclarent les effets indésirables, puisque la façon de le faire n'est pas publicisée, ne vient pas à l'esprit des médecins et n'est pas facilement accessible en cas de besoin. Les systèmes de pharmacovigilance active sont essentiels pour obtenir des données longitudinales liées aux habitudes de prescription des antimicrobiens, leur utilisation et leurs effets indésirables¹⁶. Les médecins de famille peuvent contribuer à la surveillance des effets indésirables des antimicrobiens (et autres) en déclarant toute réaction à Santé Canada, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

Bien qu'il soit reconnu que presque tous les médicaments, et certainement les antimicrobiens, produisent des effets indésirables, il n'existe pratiquement pas de littérature indiquant le taux précis d'événements pouvant être utilisés en pratique clinique. Les études avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo constituent le format idéal pour étudier les effets indésirables, mais les études portant sur les antibiotiques sont de durée fixe (habituellement brève) et saisissent rarement les événements qui font surface après l'emploi répété et prolongé. Les effets indésirables tirés d'études cliniques sont basés sur une dose standard administrée à des populations précises dans un contexte idéal, mais le taux d'effets indésirables varie grandement en situation réelle. Les études qui rapportent les événements indésirables au-delà des études cliniques initiales sont souvent limitées à des rapports ou des séries de cas et à des études de cohorte, dont les rapports sont souvent biaisés¹⁶. Le taux d'événements indésirables de certains agents a été noté au niveau de la population, mais ces renseignements ne sont pas uniformément disponibles, et les estimations varient. Depuis quelques années, les banques de données très volumineuses de dossiers médicaux permettent de mieux mesurer les effets nocifs, avec comme dénominateur la fréquence de prescription; cela devrait de plus en plus permettre de calculer le taux d'événements¹⁶.

Nos rapports s'appuient sur les banques de données et les revues de surveillance nationale primaires, et ont probablement omis d'autres banques de données ou études, particulièrement dans le cas des événements rares. Nous avons relevé les événements indésirables qui étaient directement attribuables aux antibiotiques. Cependant, de nombreux facteurs entrent en jeu chez une personne donnée, y compris les facteurs de confusion liés à l'indication. C'est-à-dire que les patients plus malades qui ont plus de comorbidités ont plus tendance à obtenir l'aide d'un professionnel de la santé, seront plus probablement traités et présentent un risque supérieur d'effets indésirables (directement ou indirectement attribuables aux antimicrobiens)¹⁶. En outre, puisque ces patients prennent souvent plusieurs médicaments, il est difficile de déterminer les effets d'un médicament en particulier¹⁶.

Dans l'ensemble, les effets indésirables sont probablement sous-estimés vu la difficulté à les reconnaître et à leur attribuer une cause, et vu le taux limité de déclaration dans les systèmes de surveillance¹⁶. Cela signifie qu'il s'écoule souvent plusieurs années avant que les données soient suffisamment robustes pour en faire une identification officielle. Les agences comme Santé Canada et la FDA ajoutent les effets indésirables à une monographie s'ils sont graves et cliniquement significatifs, mais le taux est difficile à estimer^{16,69}. Ainsi, les descriptions sont aussi précises que raisonnablement possible.

Conclusion

Les antimicrobiens se classent et continueront d'être classés parmi les traitements les plus souvent prescrits en pratique clinique. Alors que beaucoup d'antibiotiques sont rarement utilisés en pratique communautaire en raison de leurs effets nocifs fréquents et de la difficulté à les utiliser qui en résulte (p. ex. aminoglycosides), les antimicrobiens utilisés fréquemment en pratique communautaire causent également des effets indésirables. Les événements gastro-intestinaux et dermatologiques sont les plus fréquents, mais beaucoup d'antimicrobiens causent aussi des effets indésirables graves. Comme c'est le cas pour les autres aspects de notre pratique, les médecins doivent optimiser leur approche afin de maximiser les bienfaits et réduire au minimum les effets nocifs.

L'expression « moins c'est plus » s'applique à l'emploi des antibiotiques, qu'il soit question de les prescrire ou non et, une fois prescrits, de la durée du traitement. Puisque le plus grand facteur de risque d'effets indésirables est l'utilisation du médicament, nous devons prescrire le moins souvent possible—seulement lorsque nécessaire et pendant la durée la plus courte. Les brèves antibiothérapies ont montré être d'une efficacité équivalente à celle des traitements prolongés contre plusieurs affections, tout en réduisant la probabilité d'effets indésirables⁷⁰⁻⁷². Plusieurs lignes directrices recommandent maintenant de brèves antibiothérapies^{73,74}, mais cette approche est utilisée moins souvent qu'on le souhaite.

Le tableau sommaire veut aider les prescripteurs à connaître les effets nocifs qu'ils pourraient causer. Il est nécessaire de poursuivre les travaux d'éducation, de surveillance active et de dissémination de l'information relative aux effets indésirables liés aux antimicrobiens afin d'optimiser les soins aux patients et les résultats.

M^{me} Mohsen est étudiante en maîtrise au département des sciences de santé communautaire de l'Université de Calgary (Alberta). Le Dr Dickinson est professeur au département de médecine familiale et au département des sciences de santé communautaire de l'Université de Calgary. La D^{re} Somayaji est professeure adjointe au département de médecine et au département de microbiologie, d'immunologie et de maladie infectieuse à l'école de médecine Cumming de l'Université de Calgary.

Contributeurs

M^{me} Mohsen a dirigé l'obtention et l'organisation des données, et a rédigé la version préliminaire du manuscrit. Le Dr Dickinson a eu l'idée originale, a dirigé les efforts et a rédigé une grande partie de l'article. La D^{re} Somayaji a révisé l'article et y a ajouté le point de vue des maladies infectieuses.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

Dr James A. Dickinson; courriel dickinsj@ucalgary.ca

Références

- King LM, Fleming-Dutra KE, Hicks LA. Advances in optimizing the prescription of antibiotics in outpatient settings. *BMJ* 2018;363:k3047.
- Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019;393(10167):183-98. Publ. en ligne du 14 déc. 2018.
- Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S et coll. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45(2):300-27.
- Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87.
- Skalet AH, Cevallos V, Ayele B, Gebre T, Zhou Z, Jorgensen JH et coll. Antibiotic selection pressure and macrolide resistance in nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae*: a cluster-randomized clinical trial. *PLoS Med* 2010;7(12):e1000377.
- Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon JAR, Ramon-Pardo P et coll. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med* 2017;14(7):e1002344.
- Review on Antimicrobial Resistance. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. London, Engl: Wellcome Trust; 2016. Accessible à: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. Réf. du 28 juill. 2020.
- Malik U, Armstrong D, Ashworth M, Dregan A, L'Esperance V, McDonnell L et coll. Association between prior antibiotic therapy and subsequent risk of community-acquired infections: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(2):287-96.
- Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(2):289-307.
- Teng C, Revesles KR, Obodozie-Ofogebu OO, Frei CR. *Clostridium difficile* infection risk with important antibiotic classes: an analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int J Med Sci* 2019;16(5):630-5.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE et coll. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66(7):e1-48.
- US Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects*. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2018. Accessible à: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>. Réf. du 13 août 2019.
- Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ, Walker AS, McNulty CA, Robotham JV. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ* 2019;364:l440.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356(9242):1667-71.
- Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017;177(9):1308-15.
- What is pharmacovigilance and how has it developed? Dans: Waller P, Harrison-Woolrych M. *An introduction to pharmacovigilance*. 2^e éd. Chichester, Engl: Wiley-Blackwell; 2017. p. 33.
- Santé Canada. *Médicaments et produits de santé*. Ottawa, ON: Gouvernement du Canada; 2019. Accessible à: <https://www.canada.ca/fr/services/sante/medicaments-et-produits-sante.html>. Réf. du 13 août 2019.
- Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. *Drug safety update*. London, Engl: GOV.UK. Accessible à: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>. Réf. du 13 août 2019.
- European Medicines Agency. *European Medicines Agency recommends restricting the use of oral moxifloxacin-containing medicines* [press release]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency; 2008. Accessible à: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-oral-moxifloxacin-containing-medicines>. Réf. du 23 août 2020.

- Therapeutic Goods Administration. *Safety information*. Canberra, Aust: Australian Government. Accessible à: <https://www.tga.gov.au>. Réf. du 13 août 2019.
- Medsafe [site web]. Wellington, NZ: New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Accessible à: <https://www.medsafe.govt.nz/>. Réf. du 13 août 2019.
- CIOMS Working Group IV. *Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals*. Geneva, Switz: Council for International Organizations of Medical Sciences; 1998. Accessible à: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf>. Réf. du 28 juill. 2020.
- Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. *J Adv Pharm Technol Res* 2010;1(1):11-7.
- Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of metacillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018;361:k2400.
- Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, Thorning S, McGuire T, Glasziou P et coll. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *CMAJ* 2015;187(1):E21-31. Publ. en ligne du 17 nov. 2014.
- Knowles S. Drug allergies: a review. *Pharmacy Practice* 2005 Apr. Accessible à: http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/files/2009/10/PPRCE_APR05.pdf. Réf. du 28 juill. 2020.
- Hum SW, Shaikh KJ, Musa SS, Shaikh N. Adverse events of antibiotics used to treat acute otitis media in children: a systematic meta-analysis. *J Pediatr* 2019;215:139-43. e7. Publ. en ligne du 24 sept. 2019.
- Kellen PE. Diaper dermatitis: differential diagnosis and management. *Can Fam Physician* 1990;36:1569-72.
- Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy* 2007;62(12):1474-5.
- Amoxil [monographie]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2006. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050542s24,050754s11,050760s10,050761s10lbl.pdf. Réf. du 21 mars 2020.
- Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):238-42. Publ. en ligne du 20 nov. 2008.
- Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019;381(3):264-73.
- Kuehn J, Ismael Z, Long PF, Barker CIS, Sharland M. Reported rates of diarrhea following oral penicillin therapy in pediatric clinical trials. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(2):90-104.
- Jayaweera JAA, Abeydeera WPH, Ranasinghe GR. Intravenously administered cloxacillin-induced neutropenia with eosinophilia in a patient with infective endocarditis: a case report. *J Med Case Rep* 2018;12(1):384.
- Lee A, Thomson J. Drug-induced skin reactions. Dans: Lee A, éditeur. *Adverse drug reactions*. 2nd ed. London, Engl: Pharmaceutical Press; 2005. p. 125-56. Accessible à: <https://www.pharmpress.com/files/docs/Adverse%20Drug%20Reactions%20Sample.pdf>.
- Thompson JW, Jacobs RF. Adverse effects of newer cephalosporins. An update. *Drug Saf* 1993;9(2):132-42.
- Monural [monographie]. Cadempino, Switz: Zambon; 2007. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050717s005lbl.pdf. Réf. du 21 février 2020.
- Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse events associated with fosfomicin use: review of the literature and analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther* 2015;4(4):433-58. Publ. en ligne du 5 oct. 2015.
- Cleocin HCl [monographie]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/050162s092s093lbl.pdf. Réf. du 9 mars 2019.
- Zyvox [monographie]. New York, NY: Pfizer Inc; 2008. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021130s016,021131s013,021132s014lbl.pdf. Réf. du 21 février 2020.
- Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM et coll. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1(1):CD011825.
- US Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms*. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2013. Accessible à: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM343347.pdf>. Réf. du 30 janv. 2019.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366(20):1881-90.
- Urex [monographie]. Wytheville, VA: Vatrung Pharmaceuticals Inc; 2006. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/016151s025lbl.pdf. Réf. du 21 mars 2020.
- Flagyl [monographie]. Chicago, IL: Pharmacia; 2003. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/12623s1r059_flagyl_lbl.pdf. Réf. du 9 mars 2019.
- Macrobid [monographie]. Cincinnati, OH: Procter and Gamble Pharmaceuticals Inc; 2009. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020064s019lbl.pdf. Réf. du 11 oct. 2019.
- AIDSinfo. *Ciprofloxacin. 1. Full prescribing information*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2020. Accessible à: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/458/ciprofloxacin/69/professional#n1m34066-1>. Réf. du 28 juill. 2020.
- Gouvernement du Canada. *Résumé de l'examen de l'innocuité – Fluoroquinolones – Évaluation du risque potentiel d'effets secondaires persistants et incapacitants*. Ottawa, ON: Gouvernement du Canada; 2017. Accessible à: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medefet-canada/examen-innocuite/resume-examen-innocuite-fluoroquinolones-evaluation-risque-potentiel-effets.html>. Réf. du 23 avr. 2020.

49. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):735-43.
50. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association between peripheral neuropathy and exposure to oral fluoroquinolone or amoxicillin-clavulanate therapy. *JAMA Neurol* 2019;76(7):827-33.
51. Etmninan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA* 2012;307(13):1414-9.
52. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf* 2009;32(5):359-78.
53. Richardson WL, Hammert WC. Adverse effects of common oral antibiotics. *J Hand Surg Am* 2014;39(5):989-91. Publ. en ligne du 5 mars 2014.
54. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy* 1981;1(1):14-20.
55. *Bactrim* [monographie]. Philadelphia, PA: AR Scientific; 2010. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/0173750671bl.pdf. Réf. du 4 mars 2020.
56. *Minocin* [monographie]. Cranford, NJ: Triax Pharmaceuticals; 2010. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/0506490231bl.pdf. Réf. du 21 mars 2020.
57. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133(10):1224-30.
58. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther* 2005;27(9):1329-42.
59. Dağ MS, Öztürk ZA, Akin I, Tutar E, Çikman Ö, Gülşen MT. Drug-induced esophageal ulcers: case series and the review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2014;25(2):180-4.
60. AIDSinfo. *Vancomycin hydrochloride*. 6. *Adverse reactions*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2018. Accessible à: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/550/vancomycin-hydrochloride/186/professional#nlm34084-4>. Réf. du 21 févr. 2020.
61. *Diflucan* [monographie]. New York, NY: Pfizer Inc; 2011. Accessible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019949s052,019950s057,020090s0361bl.pdf. Réf. du 9 mars 2019.
62. AIDSinfo. *Itraconazole*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2020. Accessible à: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/44/itraconazole/59/professional>. Réf. du 9 mars 2019.
63. Gupta AK, Lyons DCA. The rise and fall of oral ketoconazole. *J Cutan Med Surg* 2015;19(4):352-7. Publ. en ligne du 5 mars 2015.
64. Weiss AJ, Elixhauser A, Bae J, Encinosa W. *Origin of adverse drug events in U.S. hospitals, 2011*. Rockville, MD: Healthcare Cost and Utilization Project, Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. Accessible à: <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb158.jsp>. Réf. du 28 juill. 2020.
65. Bachert A. Curbing antibiotics tied to Britain's drop in *C. diff*. *Medpage Today* 2017 Jan 24. Accessible à: <https://www.medpagetoday.org/gastroenterology/generalgastroenterology/62719?vpas=1>. Réf. du 28 juill. 2020.
66. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD002086.
67. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotschild V, Muszkat M, Matok I. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(6):e00438-18.
68. Polgreen LA, Riedle BN, Cavanaugh JE, Girotra S, London B, Schroeder MC et coll. Estimated cardiac risk associated with macrolides and fluoroquinolones decreases substantially when adjusting for patient characteristics and comorbidities. *J Am Heart Assoc* 2018;7(9):e008074.
69. Tau N, Shochat T, Gafter-Gvili A, Tibau A, Amir E, Shepshelovich D. Association between data sources and US Food and Drug Administration drug safety communications. *JAMA Intern Med* 2019;179(11):1-3.
70. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2018;13(5):336-42. Publ. en ligne du 25 janv. 2018.
71. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN et coll. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 2019;171(3):153-63. Publ. en ligne du 9 juill. 2019.
72. Tanday S. Shorter courses of antibiotic treatment for patients with pneumonia. *Lancet Respir Med* 2016;4(9):691. Publ. en ligne du 23 juill. 2016.
73. Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. *Aust Prescr* 2019;42(1):5-9.
74. Medicines Evidence Commentary. *Antibiotic stewardship: duration of antibiotic treatment for common infections frequently exceeds guideline recommendations*. London, Engl: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs. *Can Fam Physician* 2020;66:e228-37

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the September 2020 issue on page 651.