

¹Service de pharmacovigilance, Centre Régional de Pharmacovigilance Centre-Val de Loire, CHU de Tours, F-37000 Tours, France

²Université de Tours, Université de Nantes, INSERM, methodS in Patients-centered outcomes and HEalth ResEarch (SPHERE)—UMR 1246, F-37000 Tours, France

³Pharmacologie – Pharmacoépidémiologie et Bon Usage du Médicament, CHU de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

⁴Université de Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, Team AHeaD, F-33000 Bordeaux, France

1. Introduction

Le profil de sécurité des fluoroquinolones (FQ) est maintenant relativement bien connu, même si des doutes persistent encore sur la réalité d'un surrisque pour certains effets indésirables (EI) rares, comme le décollement de rétine[1]. Les essais cliniques ont habituellement une taille insuffisante pour détecter les EI graves, car ils sont rares, ce qui explique une évolution du profil de sécurité au fur et à mesure que sont disponibles, en post AMM, des études observationnelles, des méta-analyses d'essais cliniques et des études de pharmaco-épidémiologie. Une fois un nouveau risque d'EI, ces dernières permettent, si nécessaire, de confirmer son lien avec l'exposition à une FQ mais également de le décrire, de déterminer ses caractéristiques et ses facteurs de risque.

Ce chapitre a pour objectif de décrire les caractéristiques des EI graves observés avec les FQ (avec, lorsque les données sont disponibles, leurs facteurs de risques), les effets spécifiques aux populations particulières et les principales interactions.

2. Généralités

Il est difficile de comparer le profil de sécurité des FQ à celui des principaux autres antibiotiques disponibles pour les mêmes indications. Cependant, les FQ semblent associées à un risque plus élevé d'EI, en particulier grave. Ainsi, dans une méta-analyse de 28 essais cliniques ayant comparé l'efficacité d'une FQ à un autre antibiotique dans diverses indications de soins courants, l'incidence des arrêts de traitement pour EI était plus élevée pour les FQ (OR 1,19 [1,00-1,42]) qui étaient associées à un risque plus élevé d'EI neurologique (OR 1,40 [1,12-1,75]) ou digestifs (OR 1,20 [1,06-1,36]) par rapport aux autres antimicrobiens, en dehors de l'association amoxicilline-ac clavulanique pour les effets digestifs [2]. L'incidence des EI cutanés était significativement plus faible qu'avec le triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX : OR 0,25 [0,10-0,63]). Par ailleurs, à la différence de la plupart des autres antibiotiques, certains EI des FQ peuvent survenir après l'arrêt de la FQ (ex : atteintes tendineuses) et d'autres progresser après l'arrêt (ex : FQ-associated disability)[3]. Enfin, une part des EI graves peut être prévenue en prenant en compte leurs facteurs de risques.

3. Principaux effets indésirables rapportés avec les FQ

3.1. Effets indésirables musculo-squelettiques

3.1.1. Atteintes tendineuses (tendinopathie et rupture tendineuse) [4–7]

Les FQ sont associées à une augmentation du risque de tendinite et de rupture tendineuse (précédées ou non de tendinite), y compris après un traitement de courte durée. Elles affectent particulièrement (environ dans 90% des cas) le tendon d'Achille mais peuvent également concerner le biceps, le

quadriceps, les tendons de la coiffe des rotateurs.... L'atteinte peut être uni ou bilatérale. Même si les manifestations peuvent débuter dès les premières 48 heures de traitement, le délai de survenue médian est de 6 jours, et le risque persiste jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (la moitié des cas surviennent après l'arrêt de la FQ). Le risque semble identique pour les différentes FQ actuellement commercialisées. Parmi les facteurs de risque figurent, outre un antécédent de tendinite d'Achille ou de rupture tendineuse, l'âge (> 65 ans), la corticothérapie associée (surtout systémique), une fonction rénale altérée (insuffisance rénale aiguë ou chronique), la durée du traitement, la dose cumulée élevée et les patients ayant reçu des greffes d'organes solides. Ces effets s'expliqueraient par une atteinte dégénérative du collagène et par une réduction de la synthèse des protéoglycanes.

Plus d'une dizaine d'études pharmaco-épidémiologiques publiées ont évalué ce risque d'atteinte et de rupture tendineuse, en particulier de rupture du tendon d'Achille [5,5,8–13]. Toutes sont concordantes et montrent une augmentation de ce risque de l'ordre de 3 dans la majorité des études (potentiellement moindre pour les fluoroquinolones de 3^e génération mais sur une étude unique). Elle pourrait atteindre un facteur de presque 20 en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes et concernerait alors environ 6 patients sur 10 000 traités.

3.1.2. FQ-associated disability [14]

Une nouvelle toxicité, intitulée par les anglosaxons la FQ-associated disability (FQAD), a été décrite pour la première fois en 2015 [15]. Les 4 patients, sans antécédents, ont développé pendant le traitement par FQ, des symptômes qui ont progressé après l'arrêt du traitement pour constituer un tableau sévère et invalidant. Ces symptômes englobaient de manière variable une gamme de troubles neurologiques et psychiatriques, notamment une neuropathie périphérique, une faiblesse musculaire, des troubles cognitifs, du système nerveux autonome et des troubles psychiatriques, suggérant un lien avec la toxicité neuropsychiatrique des FQ. Certains auteurs évoquent une toxicité mitochondriale retardée (tableau évoqué de « exposure-induced mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy »). Le nombre de cas rapportés est très faible [16],[17]. Mais la sévérité et la durée très prolongée des manifestations (plusieurs mois ou années), pas toujours réversibles, a conduit les autorités de santé (FDA, EMA,...) à informer les professionnels de santé de ce risque et à restreindre les indications des FQ [18,19].

3.1.3. Myasthénie

En raison de caractéristiques structurelles similaires aux dérivés de la quinoline (qui bloquent la neurotransmission et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie), les FQ peuvent chez les patients atteints de myasthénie, induire une exacerbation de la maladie.

3.2. Effets indésirables neuro-psychiatriques [20–22]

Les EI neurologiques (graves ou non) sont présents chez 1 à 4,4 % des patients, au second rang, après les EI gastro-intestinaux. Les troubles les plus fréquents sont des effets neuropsychiatriques non graves (confusion, irritabilité et insomnie). Cependant, les FQ sont associés à un risque plus élevé d'EI neurologiques, dont de neuropathies périphériques par rapport à d'autres antibiotiques (comme les macrolides ou amoxicilline/ac clavulanique) [23,24].

Le phénotype des effets neurotoxiques graves des FQ est assez large, avec des atteintes à la fois centrales à type d'encéphalopathie, de convulsions, ... et périphériques à type de neuropathie. La neurotoxicité centrale semble, au moins en partie, concentration-dépendante, alors que les neuropathies périphériques dépendent de la dose cumulée (donc de la durée de traitement) [24,25].

3.2.1. Effets centraux neuro-psychiatriques

Les EI neurotoxiques centraux (convulsions et encéphalopathie) s'expliquent par la similitude de structure des FQ avec les agonistes du GABA (les FQ peuvent déplacer le GABA de ses récepteurs, diminuant l'inhibition GABAergique et conduisant à la stimulation du SNC) et par leur effet agoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [25]. Les facteurs de risque sont une posologie élevée, les antécédents de convulsions, l'âge, la présence d'un trouble électrolytique ou d'un autre médicament abaissant le seuil épileptogène, une altération de la fonction rénale ou hépatique et l'association à un AINS. Le risque de convulsions et d'autres effets indésirables du SNC peut être augmenté par une pénétration accrue dans le SNC et par une structure particulière de la FQ. Seules la lévofloxacine et l'ofloxacine sont contre indiquées chez le patient épileptique, mais toutes les FQ sont listées dans les médicaments abaissant le seuil épileptogène [26]. Après l'arrêt, ces atteintes centrales régressent classiquement en quelques jours.

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne sont rapportés, et le lien est évoqué dans une étude [27].

Les EI psychiatriques sont le plus souvent bénins (nervosité, agitation, insomnie, anxiété, cauchemars, confusion), mais des hallucination (visuelles, auditives ou tactiles), une agitation psychomotrice, voire un délire sont possibles. L'incidence des troubles psychiatriques à type de délire est particulièrement élevée chez les patients âgés, estimée à 3.7% des patients traités dans une étude chez des vétérans américains (âge médian 71 ans)[28]. Les facteurs de risque identifiés étaient l'âge et un traitement par neuroleptique. Cependant, s'agissant d'effets favorisés par la dose, tout autre facteur de risque de surexposition (posologie élevée, non adaptée à la fonction rénale, ...) majore ce risque. Enfin, une étude de pharmacoépidémiologie n'a pas conclu à une majoration du risque de suicide [29].

3.2.2. Neuropathie périphérique

Au moins trois études pharmacoépidémiologiques ont étudié le risque de neuropathie périphérique associé à l'utilisation des fluoroquinolones [23,24,30]. Toutes sont concordantes et concluent à une augmentation du risque par un facteur de 1,5 à 2. Le risque de base de cet événement étant très faible, l'incidence de l'évènement chez les patients traités par fluoroquinolones resterait cependant extrêmement limitée ; une étude a estimé entre 120 et 200 000 le nombre de patients à traiter pendant 10 jours pour observer un cas de neuropathie périphérique supplémentaire. Le risque de neuropathie périphérique (polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice) est favorisé par la durée du traitement et la dose cumulée [24]. Le risque augmenterait de 3 % pour chaque jour supplémentaire d'exposition. Après l'arrêt, la régression est lente, mais la neuropathie n'est pas toujours réversible. Des cas de neuropathies périphériques à petites fibres avec un diagnostic retardé du fait de la normalité initiale de l'électromyogramme sont également rapportés [31].

3.3. Effets indésirables cardiovasculaires

3.3.1. Troubles du rythme : allongement du QT et torsades de pointes

Le principal risque cardio-vasculaire lié à la prescription de FQ est le risque de torsades de pointes en lien avec un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT, qui est majeur pour la moxifloxacine. Cette toxicité cardiaque est le plus souvent observée dans 2 circonstances : en cas de posologie élevée

(ou de perfusion trop rapide) ou en présence de facteurs de risques liés au terrain (comorbidités) ou aux médicaments associés (cf § 6 interactions et tableau II) [32].

Une méta-analyse d'essais cliniques a conclu à un risque accru d'arythmie et de mortalité cardiovasculaire avec les FQ, le risque d'arythmie étant particulièrement prononcé pour la moxifloxacine (risque doublé par rapport à la ciprofloxacine et la lévofloxacine)[33].

En dehors de la moxifloxacine et en l'absence de facteur de risque, le risque absolu de torsades de pointes avec les FQ est faible (de l'ordre de 160 morts subites ou arythmies ventriculaires graves pour 1 000 000 de traitements) [34]. Mais ce risque augmente en cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT ou bradycardisants ou en présence d'une pathologie cardiaque sous-jacente. Par ailleurs, les femmes sont plus touchées que les hommes [34].

Les FQ sont classées en 3 groupes selon leur potentiel à allonger l'intervalle QT. La moxifloxacine (groupe 1), a le risque le plus élevé (risque de la voie IV supérieur à la voie orale). Son effet sur le QT est pratiquement constant [35], ce qui explique ses contre-indications. Le risque est plus faible (groupe 2) pour la lévofloxacine, la norfloxacine, la ciprofloxacine et l'ofloxacine. Enfin, les données sont encore insuffisantes pour conclure pour la délafloxacine.

La prescription de moxifloxacine est contre indiquée chez les patients présentant des facteurs de risque de torsade de pointes. En pratique, il s'agit des patients traités par un autre médicament torsadogène (cf liste [26] et § interactions), des patients porteurs d'un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, de troubles hydroélectrolytiques (en particulier hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée), ayant une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite ou des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs. Par ailleurs, en dehors de ces situations, lors d'un traitement par moxifloxacine, il convient d'utiliser avec précaution les médicaments hypokaliémisants ou bradycardisants.

A noter que pour la moxifloxacine injectable, dans la mesure où l'ampleur de l'allongement du QT augmente avec l'augmentation des concentrations plasmatiques due à une vitesse de perfusion intraveineuse rapide, la durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à celle recommandée (60 minutes) et la dose intraveineuse de 400 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

L'utilisation de ciprofloxacine, de lévofloxacine, de norfloxacine et de l'ofloxacine avec un médicament torsadogène est possible, mais nécessite une surveillance de l'intervalle QT. A noter que s'agissant d'un EI concentration-dépendant, l'ECG doit être pratiqué au moment où la concentration plasmatique de la FQ est la plus élevée (C_{max}). Elles doivent également être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT (cf supra).

3.3.2. Atteinte aortique : dissection, anévrisme et rupture d'anévrisme

Plus de dix études sur le sujet existent, dont huit au moins concluent à une augmentation du risque de dissection aortique ou de rupture d'anévrisme par un facteur compris entre 1,5 et 2,5 [3,36–46]. La plupart des études positives ont été conduites en comparant le risque en cas d'utilisation de fluoroquinolone à celui observé en cas d'utilisation d'amoxicilline (associée ou non à l'acide clavulanique). Les études négatives utilisaient elles des comparateurs plus variés ou avaient des capacités plus importantes à considérer l'influence potentielle du site infectieux (en particulier infection urinaire vs. infection respiratoire). Si le consensus n'existe pas à l'heure actuelle pour le risque d'atteinte de la paroi artérielle aortique, le nombre d'études concordantes et l'existence d'un rationnel pharmacodynamique fort conduisent à recommander, à tout le moins, une précaution d'emploi chez les patients avec atteinte aortique préalable connue. Le risque est reconnu par plusieurs agences du médicament (FDA et Health Canada en particulier). Le mécanisme exact reste inconnu.

Mais, la similitude ultrastructurale du tendon et de la paroi aortique, ainsi que les effets des FQ sur certaines métalloprotéases matricielles pourraient expliquer cette association.

3.3.3. Atteintes valvulaires aortiques et mitrales

Quatre études [47–50] sont identifiables sur le sujet, deux positives (dont une très faible) concluant à une augmentation potentielle du risque d'atteinte valvulaire, et deux négatives. En l'état les études de pharmaco-épidémiologie existantes ne sont pas en faveur d'un potentiel risque d'atteinte valvulaire, même s'il ne peut être écarté formellement.

3.4. Effets indésirables rénaux [51–54]

L'utilisation d'une FQ peut se compliquer d'insuffisance rénale, mais cet effet indésirable demeure rare. Dans une étude cas/témoins chez des hommes de 40 à 85 ans, il existait une augmentation faible, mais significative, du risque d'insuffisance rénale aiguë avec les FQ orales (OR 2.18 [1,74-2,73]) (soit 1 cas supplémentaire pour 1529 patients traités), alors que le risque n'était pas augmenté avec l'amoxicilline ou l'azithromycine [51]. En cas de traitement conjoint par inhibiteur du système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale aiguë était quadruplé (OR 4,46 [2,84-7] [51]. Plusieurs types d'atteinte rénale sont rapportées. L'atteinte la plus fréquente est une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique, qui ne dépend pas de la dose et apparaît habituellement dans les 3 premières semaines de traitement (pic dans les dix premiers jours). Une cristallurie, asymptomatique ou compliquée d'insuffisance rénale aiguë, est possible avec la norfloxacin et surtout la ciprofloxacine, qui sont insolubles à pH urinaire neutre ou alcalin et cristallisent dans des urines alcalines (pH > 6,8) [55]. Outre le PH urinaire, cette néphropathie cristalline est favorisée par une posologie élevée (non adaptée à la fonction rénale), une hydratation insuffisante, un médicament néphrotoxique associé (AINS, inhibiteur du système rénine-angiotensine, diurétique) et un âge avancé. Elle peut survenir à n'importe quel moment du traitement du moment que les facteurs de risque sont réunis, elle s'observe le plus souvent au cours des 15 premiers jours, est réversible, et autorise la reprise de la FQ en cause (au contraire de la néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique). Enfin des cas de nécrose tubulaire aiguë (en l'absence de cristallurie) sont rapportés, essentiellement en cas de surdosage.

3.5. Troubles de la glycémie

Les patients traités par FQ ont un risque accru d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie par rapport aux patients traités par d'autres antibiotiques. En effet, au moins quatre études ont été publiées concernant le risque d'hypoglycémie, dont deux ayant exploré plus largement le risque de dysglycémie et d'hyperglycémie [56–59]. Toutes sont concordantes et concluent à une augmentation du risque par un facteur de 1,3 à 2 pour le risque d'hypoglycémie comme d'hyperglycémie. Les risques estimés étaient moins élevés pour la lévofloxacine ou la ciprofloxacine quand les produits étaient évalués un par un (deux études) [58,59]. Ce risque semble surtout majoré chez les diabétiques [56]. Ceci conduit à recommander une surveillance rapprochée de la glycémie chez ces patients. Un mécanisme évoqué serait un effet sur les canaux potassiques sensibles à l'ATP des cellules des îlots pancréatiques qui permettent l'entrée du calcium et la libération d'insuline [60].

3.6. Hépatotoxicité [61–64]

En dehors de certaines FQ, comme la trovafloxacine, retirée du marché en raison de son hépatotoxicité, les FQ actuellement commercialisées peuvent être à l'origine d'atteintes hépatiques graves, mais dont l'incidence reste faible. Des élévations mineures des enzymes hépatiques surviennent chez 1 à 3 % des patients recevant de la ciprofloxacine, de la norfloxacin ou de l'ofloxacine [65]. Dans une étude l'incidence brute des atteintes hépatiques aiguës médicalement

significatives, estimée à 1/100 000 patients pour les FQ, est bien inférieure à celle de l'association amoxicilline/acide clavulanique (20/100 000), antibactérien le plus fréquemment incriminé dans les atteintes hépatiques, et proche de celle de l'érythromycine (2/100 000), mais supérieure à celle de l'amoxicilline [66]. Pour d'autres auteurs, elle est très nettement inférieure à l'incidence observée avec l'amoxicilline/acide clavulanique estimée à 1/2500 patients [67]. Les FQ actuellement disponibles peuvent cependant rarement provoquer des lésions hépatocellulaires aiguës graves (nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique), de mécanisme immuno-allergique, survenant dans les 1 à 4 semaines suivant le début du traitement [65]. Les FQ les plus fréquemment associées à des lésions hépatiques sont la ciprofloxacine et la lévofloxacine, mais ce sont également les plus largement utilisées. S'agissant d'un mécanisme immuno-allergique, il n'a pas été individualisé de facteur de risque et leur reprise est contre-indiquée.

3.7. Effets indésirables cutanés et allergiques

Le risque de toxidermie grave (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) est inférieur à celui d'autres antibiotiques. Ainsi, dans une étude récente chez des patients âgés (> 66 ans) hospitalisés pour toxidermie grave après antibiothérapie, le risque de toxidermie grave (évalué par rapport à celui des macrolides), était plus faible avec les FQ (aOR 1,3 [1,2-1,4]) et les dérivés de la pénicilline (aOR 1,4 [1,3-1,5]) qu'avec les sulfamides (aOR 2,9 [2,7-3,1]) et les céphalosporines (aOR 2,6 [2,5-2,8]) [68].

Les réactions d'hypersensibilité immédiates (anaphylactiques) sont rares. En cas de réaction de type anaphylactique avec une FQ, la reprise d'une autre FQ n'est contre indiquée que jusqu'à la consultation d'allergologie,, car le risque de récurrence avec une autre fluoroquinolone n'est pas constant (autour de 15%) [69,70].

Le risque de réaction phototoxique est présent avec toutes les FQ, en dehors probablement de la delafloxacine, mais il diffère en fonction de leur structure chimique (lomefloxacine > ciprofloxacine >> enoxacine > levofloxacine > ofloxacine > norfloxacine > moxifloxacine) [71]. Les patients doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement et, pour la lévofloxacine, pendant les 48h suivant son arrêt.

3.8. Infection à Clostridioides difficile

L'infection à *C. difficile* est l'un des EI les plus fréquemment signalés avec les FQ, bien qu'elles aient été initialement associées à un faible risque par rapport à d'autres antibiotiques [72–75]. La ciprofloxacine et la moxifloxacine sont activement éliminées par voie biliaire et atteignent des concentrations élevées dans les fèces, et ont donc théoriquement le plus grand impact sur le microbiote intestinal, en particulier la moxifloxacine en raison de son activité contre les anaérobies. Les rapports de concentration selle/plasma sont les plus élevés pour la ciprofloxacine et la norfloxacine (environ 100 fois) [76]. Ce rapport est de l'ordre de 10 à 15 pour la lévofloxacine, la moxifloxacine et l'ofloxacine. De plus, de très fortes concentrations de ciprofloxacine (de l'ordre de 1 g/g de selles) sont retrouvées jusqu'à 7 jours après une dose unique chez des volontaires sains.

3.9. Effets indésirables oculaires

Au moins cinq études pharmaco-épidémiologiques ont été publiées sur le risque de décollement de rétine [1,77–79] ; la discordance est forte avec une moitié des études concluant à un risque augmenté et l'autre concluant à une absence d'augmentation. La pharmaco-épidémiologie n'est donc pas contributive à l'heure actuelle pour l'évaluation de sécurité concernant ce risque pour lequel les informations d'autres sources d'évaluation (préclinique, pharmacovigilance) sont également limitées ; l'hypothèse sous-jacente repose sur la capacité des FQ à interférer avec la synthèse des différents types de collagène qui attachent la rétine à la choroïde [80,81].

Trois études pharmaco-épidémiologiques existent sur le risque d'uvéïte dont une seule conclut à un risque augmenté [82–84]. L'évidence pharmaco-épidémiologique existante, limitée, n'est pas en faveur de ce risque actuellement.

4. Facteurs de risques majorant le risque d'effet indésirables

Certains effets indésirables graves sont favorisés par la présence d'un ou plusieurs facteurs de risques que constituent le terrain, les caractéristiques du traitement (dose et/ou durée) et les médicaments associés (cf tableau I). La plupart sont communs aux FQ, mais certains sont plus spécifiques à la ciprofloxacine et la norfloxacine (risque d'insuffisance rénale aiguë sur cristallisation) et à la moxifloxacine (allongement du QT).

5. Populations particulières

5.1. Sujet âgé [85,86]

Ce n'est pas tant l'âge en soi qui modifie le profil de sécurité des FQ, mais les comorbidités, les modifications physiologiques de la fonction rénale et les traitements associés qui favorisent la survenue de certains effets indésirables et doivent être pris en compte dans cette population.

Les personnes âgées ont un risque plus élevé de lésions tendineuses (cf supra), y compris de rupture dont les conséquences rendent indispensable de rechercher systématiquement la présence de facteurs de risque et d'informer des premiers symptômes de tendinite. Le risque de troubles neuro-psychiatriques, en particulier de convulsions, est également majoré en particulier chez plus de 80 ans. Elles sont plus fréquentes en cas de pathologie neurologique prédisposant aux convulsions (épilepsie, AVC récent, ...) ou de posologie trop élevée de la FQ car non adaptée à la fonction rénale. Dans une étude, les patients âgés atteints d'IRC avancée traités par une FQ à dose supérieure à celle recommandée étaient significativement plus souvent hospitalisés pour effet indésirable neurologique ou psychiatrique [87].

Le risque d'arythmie en lien avec l'allongement de l'intervalle QT est également plus élevé en raison de l'existence plus fréquente de facteurs de risque comme les troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), un antiarythmique ou un médicament bradycardisant associé (quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol,..). De même, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires plus spécifiques aux sujets âgés (anévrisme aortique, valvulopathie cardiaque, pathologies vasculaires, ...) est en faveur d'un risque accru d'anévrisme, de dissection aortique et de régurgitation valvulaire chez les sujets âgés [88].

Une étude évoque également un risque majoré d'insuffisance rénale aiguë chez les patients > 65 ans, probablement en lien avec les facteurs de risque connus de cristallisation pour la ciprofloxacine et la norfloxacine (hydratation insuffisante, médicaments associés néphrotoxiques) [89]. Certaines études sont également en faveur d'un risque accru d'infection à *C.difficile* chez les patients âgés.

Enfin, la fonction rénale diminue régulièrement avec l'âge et en présence d'une réduction cliniquement pertinente de la clairance de la créatinine, la dose des FQ qui sont excrétées majoritairement par voie rénale sous forme inchangée doit être ajustée.

5.2. Insuffisance rénale ou hépatique

5.2.1. Insuffisance rénale

En dehors de la moxifloxacine, les autres FQ sont en grande partie éliminées par voie rénale sous forme inchangée (40 à 90% selon les molécules) [90,91]. Ceci explique que chez les patients à fonction rénale altérée, la posologie de ces FQ doit être adaptée afin de diminuer le risque d'effets indésirables concentration-dépendants.

*Ciprofloxacine: la posologie doit être adaptée dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min

*Lévofloxacine et ofloxacine : la posologie doit être adaptée dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min

*Norfloxacine, delafloxacine et loméfloxacine : la posologie doit être adaptée dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min

A noter que pour la délafloxacine, il existe un risque d'accumulation de sulfobutyle bétadex de sodium (véhicule de la voie IV) chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, ce qui nécessite le passage à la forme comprimé.

*Moxifloxacine : pas d'adaptation

5.2.2. Insuffisance hépatique

La moxifloxacine est contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh C) et chez ceux ayant des valeurs de transaminases 5 fois supérieures à la normale (compte tenu de l'élimination hépatique et des données cliniques limitées dans cette population).

Pour l'ofloxacine, il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale journalière de 400 mg en raison d'une possible diminution de l'excrétion chez l'insuffisant hépatique.

Pour les autres FQ, il n'y a pas lieu de modifier la posologie.

5.3. Pédiatrie

Dans certaines infections sévères très spécifiques, la ciprofloxacine et l'ofloxacine peuvent être utilisées chez l'enfant et l'adolescent, les autres FQ étant contre indiquées jusqu'à la fin de la période de croissance en raison de cas rapportés d'arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations. Ce risque d'atteinte articulaire a été mis en évidence chez l'animal et des cas ont été rapportés spécifiquement en pédiatrie [92]. Cependant, il s'agissait d'enfants traités pour surinfection pulmonaire de la mucoviscidose, qui peut entraîner des arthropathies, et la plupart de ces cas graves sont survenus avec la pefloxacine, dont la toxicité articulaire était plus importante qu'avec les autres FQ [93].

Une méta-analyse portant sur 51 études (la plupart avec la ciprofloxacine) a montré que le risque d'effet indésirable musculo-squelettique était environ doublé chez les enfants traités par FQ par rapport aux autres traitements [94]. L'analyse par la FDA des données de sécurité de la ciprofloxacine et la lévofloxacine, qui ont fait l'objet de d'études cliniques en pédiatrie, conclut à une faible augmentation du risque d'effets indésirables musculo-squelettiques chez les enfants qui reçoivent des fluoroquinolones par rapport aux autres antibiotiques [95]. Pour le risque de rupture du tendon d'Achille, deux études pharmaco-épidémiologiques ont plus spécifiquement porté sur la population pédiatrique et ne retrouvait pas d'association, avec cependant un nombre d'évènements extrêmement réduit chez les utilisateurs de fluoroquinolones comme chez les non-utilisateurs, témoignant de la faiblesse du risque de base de rupture du tendon d'Achille dans cette population [96–98]. D'après une petite cohorte, ces atteintes musculo-squelettiques sont le plus souvent modérées et réversibles [99]. Cependant, concernant les atteintes articulaires sévères, qui sont très rares, la taille des études cliniques est insuffisante pour mettre en évidence ce risque spécifique, qui doit être pris en compte. En effet, la période à risque maximal d'arthropathie que représente la période de croissance chez l'animal, la concentration quelque fois élevée de certaines FQ au niveau du cartilage et leur effet sur la différenciation de certains chondrocytes sont des arguments en faveur d'un effet spécifique des FQ sur le cartilage de croissance, même si le lien n'est pas formellement démontré [100–102]. En d'autres termes, l'utilisation des FQ en pédiatrie doit rester exceptionnelle et être exclusivement instaurée par des médecins expérimentés dans la prise en charge d'infections sévères de l'enfant ou de la mucoviscidose.

5.4. Grossesse [103]

La lévofloxacine et la moxifloxacine sont contre indiquées pendant la grossesse et les autres FQ sont déconseillées ou à éviter en raison de la toxicité des FQ pour le cartilage en développement, observée dans des études expérimentales (altération des cartilages articulaires immatures des articulations porteuses chez le jeune chien, proportionnelle à la dose et la durée de traitement). Ce risque ayant aussi été identifié chez de jeunes enfants traités, la question d'une toxicité articulaire après exposition en période fœtale reste posée, même si aucun cas d'atteinte des cartilages secondaire à un traitement pendant la grossesse n'a été décrit à ce jour. Concernant les risques malformatifs (propres à une exposition au 1^{er} trimestre), la méta-analyse de 8 études de cohorte et de 2 études cas-témoins n'a pas montré d'augmentation significative des taux de malformations majeures en cas de traitement par une FQ (RR, 0,89 [0,70-1,14]) au 1^{er} trimestre de grossesse, en particulier avec la ciprofloxacine (RR, 0,72 [0,43-1,19]) [104]. Ces résultats ont été confirmés dans une étude de cohorte récente [105]. Dans certaines situations très spécifiques, l'utilisation d'une FQ pendant la grossesse est donc possible, en seconde intention en l'absence d'autre alternative, en privilégiant la ciprofloxacine avec laquelle les données rassurantes sont les plus nombreuses.

5.5. Allaitement [106–109]

D'après leur RCP, les FQ sont contre indiquées pendant l'allaitement en raison de leur passage dans le lait et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité. Cependant, de rares études réalisées chez un petit nombre de patientes montrent que malgré l'excrétion de certaines FQ dans le lait, l'exposition de l'enfant allaité est faible, ce qui pourrait s'expliquer par une complexation de la FQ avec le calcium, limitant ainsi son absorption. Ainsi, pour la ciprofloxacine, il a été estimé que le nouveau-né recevait via le lait 3,5% de la dose thérapeutique pédiatrique [109]. Aucun effet indésirable n'a été noté chez les enfants. L'utilisation de la ciprofloxacine est donc possible chez une mère qui allaite, en évitant d'allaiter dans les 3 à 4 heures suivant la prise et en surveillant la survenue de diarrhée ou d'une candidose.

5.6. Patients en surpoids [110,111]

Les fluoroquinolones sont des molécules hydrophiles, à l'exception de la lévofloxacine, qui a un caractère lipophile intermédiaire. Il existe peu de donnée sur l'adaptation de posologie des FQ chez les patients en surpoids, en dehors de la ciprofloxacine et de la lévofloxacine.

Les données concernant la ciprofloxacine sont contradictoires. Certains auteurs préconisent l'administration de doses plus élevées, en utilisant la formule du poids ajusté avec un facteur correctif de 0,45 (poids ajusté=poids idéal + 0,45*(poids réel mesuré – poids idéal)) sans dépasser 800 mg/12h. D'autres, n'ont pas mis en évidence de modification pharmacocinétique et ne recommandent pas d'ajustement, mais indiquent que des doses plus élevées pourraient être nécessaires dans les infections difficiles d'accès.

Pour la lévofloxacine, certaines études n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la clairance chez les patients en surpoids, bien qu'un ajustement posologique soit suggéré sur la base de la clairance de la créatinine (estimée par Cockcroft et Gault) et le poids idéal [112]. Certaines séries de cas suggèrent l'utilisation de doses plus élevées (1 000 mg toutes les 12 h) chez les patients obèses pour atteindre des objectifs thérapeutiques [113].

Des données pharmacocinétiques très limitées pour la moxifloxacine et la delafloxacine suggèrent qu'un ajustement n'est pas nécessaire.

6. Interactions médicamenteuses [26,114–116]

Le risque d'interaction médicamenteuse avec les FQ est de 2 types : interaction pharmacocinétique, lorsque la FQ va modifier les concentrations du médicament qui lui est associé (ou inversement) et pharmacodynamique lorsque les effets (indésirables ou plus rarement bénéfiques) de la FQ vont être amplifiés (en intensité ou en incidence) par l'association à un autre médicament.

Le risque d'interaction médicamenteuse avec les FQ est de 2 types : pharmacocinétique, lorsque la FQ modifie les concentrations du médicament qui lui est associé, et pharmacodynamique lorsque les effets indésirables de la FQ sont amplifiés (en incidence ou en intensité) par l'association à un autre médicament. Les interactions pharmacocinétiques spécifiques concernent presque exclusivement la ciprofloxacine, qui inhibe le cytochrome P450 1A2 et les transporteurs tubulaires OAT1/3, et va donc augmenter les concentrations des médicaments qui en sont substrats. Les interactions pharmacodynamiques majeures concernent le risque d'allongement du QT, de convulsions et de tendinopathies/rupture tendineuse. Les principales interactions médicamenteuses sont synthétisées dans le tableau II.

7. Information des patients :

L'EMA, l'ANSM et le RCP des différentes spécialités de FQ recommandent une information systématique des patients afin de permettre une prise en charge rapide de certains effets indésirables graves et/ou invalidants et de limiter leurs conséquences [117].

Les messages sont :

-« Si vous ressentez les effets secondaires suivants, arrêtez le traitement et contactez immédiatement votre médecin (prescripteur ou médecin traitant) : douleur ou gonflement des tendons, en particulier au niveau de la cheville ou du mollet.; douleur, engourdissement, picotements, gonflement ou faiblesse musculaire dans différentes parties du corps, commençant souvent dans les mains ou les pieds, qui s'aggrave avec le temps ; une fatigue intense, une dépression, une mauvaise mémoire ou de graves problèmes de sommeil ; changements de la vision, de l'ouïe, du goût et de l'odorat ; gonflement des épaules, des bras ou des jambes, ou douleurs articulaires.

-« Consulter immédiatement un médecin ou un service d'urgence en cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs. »

8. Recommandations de prise en charge de certains effets indésirables :

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), la FQ doit être interrompue, et le recours à un autre traitement doit être envisagé.

Si des symptômes évoquant une neuropathie apparaissent (p. ex., douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissements, faiblesse, anomalie de la sensibilité), la FQ doit être arrêtée pour éviter des lésions irréversibles.

Si une diarrhée associée à *C. difficile* est suspectée ou confirmée, la FQ doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Enfin, penser à déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance les effets indésirables observés avec les FQ, tout particulièrement lorsqu'ils sont graves (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, séquelles, mise en jeu du pronostic vital ou décès) (<https://www.rfcrpv.fr/votre-crpv/>) [118].

Facteurs de risques	Type d'effet indésirable grave dont le risque est majoré
Caractéristiques du patient	
-âge>60 ans	-tendinopathie/rupture tendineuse -convulsions -effets indésirables psychiatriques
-altération de la fonction rénale, insuffisance rénale (aiguë ou chronique, hémodialyse)	-tendinopathie/rupture tendineuse -convulsions - allongement du QT
-transplantation d'organe	-tendinopathie/rupture tendineuse
-diabète	-hypo ou hyperglycémie
-déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	-hémolyse
-myasthénie	-poussée de myasthénie
-épilepsie, antécédent de convulsions	-convulsions si lévofloxacine ou ofloxacine: contre indiqué
-antécédent psychiatrique	-effets indésirables psychiatriques
-antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs	-allongement du QT, torsades de pointe si moxifloxacine : contre indiqué
-trouble électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie)	-allongement du QT, torsades de pointe (si hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée) ; si moxifloxacine : contre indiqué -convulsions (si hyponatrémie)
-déshydratation	-si ciprofloxacine ou norfloxacine : insuffisance rénale aiguë (sur cristallisation)
-allongement congénital/acquis du QT, bradycardie significative, insuffisance cardiaque (réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative)	-allongement du QT, torsades de pointe si moxifloxacine : contre indiqué
-anévrisme aortique, antécédent de dissection aortique, antécédent familial d'anévrisme, troubles du tissu conjonctif (Marfan, Ehlers-Danlos, Turner, polyarthrite rhumatoïde), troubles vasculaires (hypertension artérielle, athérosclérose connue), vascularites (Behçet, Takayasu, artérite à cellules géantes, Sjögren)	-rupture d'anévrisme et dissection aortique
-valvulopathie cardiaque, antécédent familial confirmé de valvulopathie cardiaque congénitale, endocardite infectieuse	- possible atteinte valvulaire aortique ou mitrale
-pH urinaire alcalin	-si ciprofloxacine ou norfloxacine : insuffisance rénale aiguë (sur cristallisation)
Caractéristiques du traitement	
-posologie élevée ou non adaptée à la fonction rénale	-convulsions -effets indésirables psychiatriques -allongement du QT, torsades de pointe (+++ moxifloxacine)
-longue durée du traitement ou dose cumulée élevée	-tendinopathie/rupture tendineuse -neuropathie
-perfusion trop rapide (moxifloxacine)	-allongement du QT, torsades de pointe
Médicaments associés (consulter également le tableau II interactions)	
-corticothérapie (surtout si systémique ou prolongée)	-tendinopathie/rupture tendineuse (risque x 20) -rupture d'anévrisme, dissection aortique, possible atteinte valvulaire aortique ou mitrale
-médicaments torsadogènes (cf tableau II interactions)	-allongement du QT, torsades de pointe si moxifloxacine : contre indiqué
-médicaments hypokaliémians ou bradycardisants (cf tableau II interactions)	-allongement du QT, torsades de pointe
-médicaments abaissant le seuil épileptogène (cf tableau II interactions)	-convulsions
-médicaments néphrotoxiques : AINS, inhibiteurs du système rénine angiotensine, diurétiques,...	-si ciprofloxacine ou norfloxacine : insuffisance rénale aiguë (sur cristallisation)
-anti-inflammatoires non stéroïdiens	-convulsions

Tableau I : Principaux facteurs de risques d'effets indésirables graves avec les fluoroquinolones

Interactions Pharmacocinétiques		
- toutes les FQ	AVK : augmentation de l'INR	Contrôler l'INR
	Topiques digestifs, sucralfate, calcium, sel de fer, didanosine : diminution de l'absorption	décaler la prise de 2 h
	mycophénolate : diminution de la concentration résiduelle en début de traitement	
- ciprofloxacine	- tizanidine : augmentation de sa concentration	Association contre indiquée
	- méthotrexate, zolpidem, agomélatine : augmentation de leur concentration	Association déconseillée
	- ciclosporine, phénytoïne, sildénafil, duloxétine, ropirinole, clozapine, olanzapine, théophylline, lidocaine : augmentation de leur concentration	Association possible mais avec diminution de posologie du médicament associé et surveillance particulière
	- probénécide : augmentation de la concentration de ciprofloxacine	
- lévofloxacine	- méthotrexate, ciclosporine : augmentation de leur concentration	Association possible mais avec adaptation de posologie et surveillance particulière
- norfloxacine	- théophylline (caféine) : augmentation de leur concentration	Association possible mais avec adaptation de posologie et surveillance particulière
- ofloxacine	- méthotrexate, glibenclamide, furosémide, probénécide, cimétidine : augmentation de leur concentration	Association possible mais avec adaptation de posologie et surveillance particulière
Interactions Pharmacodynamiques		
-Risque d'allongement du QT		
-moxifloxacine	- médicaments connus pour allonger le QT : antiarythmiques de classe IA ou III, antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, certains antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine), certains antihistaminiques (hydroxyzine, astémizole, mizolastine)	Association contre indiquée
	-médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, amphotéricine B, laxatifs et lavements (à fortes doses), corticoïdes,) -médicaments pouvant induire une bradycardie cliniquement significative.	Association avec prudence sous surveillance de la kaliémie et de la fréquence cardiaque
ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, ofloxacine	- médicaments connus pour allonger le QT : antiarythmiques de classe IA ou III, antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, certains antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine), certains antihistaminiques (hydroxyzine, astémizole, mizolastine)	Association possible mais surveillance du QT
	-médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, amphotéricine B, laxatifs et lavements (à fortes doses), corticoïdes,) -médicaments pouvant induire une bradycardie cliniquement significative.	Association avec prudence sous surveillance de la kaliémie et de la fréquence cardiaque
-Risque de convulsion		
- toutes les FQ	médicaments abaissant le seuil épileptogène : tramadol, antidépresseurs (imipraminiques, IRS), neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), méfloquine, chloroquine, bupropion.	Association possible mais risque à prendre en compte
-Risque de tendinopathie et rupture tendineuse		
- toutes les FQ	glucocorticoïde (en dehors de l'hydrocortisone), particulièrement par voie systémique et en cas de traitement prolongé car majeure le risque de tendinopathie et de rupture tendineuse.	Association possible mais risque à prendre en compte

Tableau II : Principales interactions médicamenteuses avec les fluoroquinolones [26,114–116]

Bibliographie

1. Taher MK, Crispo JAG, Fortin Y, Moog R, McNair D, Bjerre LM, et al. Systemic quinolones and risk of retinal detachment III: a nested case-control study using a US electronic health records database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(6):1019–28.
2. Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Nov;52(5):529–40.
3. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015 Nov 1;5(11):e010077.
4. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;75(10):1431–43.
5. Persson R, Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 May;85(5):949–59.
6. Kim GK, Rosso JQD. The Risk of Fluoroquinolone- induced Tendinopathy and Tendon Rupture. 2010;3(4).
7. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med*. 2012 Dec;125(12):1228.e23-1228.e28.
8. Chinen T, Sasabuchi Y, Matsui H, Yasunaga H. Association Between Third-Generation Fluoroquinolones and Achilles Tendon Rupture: A Self-Controlled Case Series Analysis. *Ann Fam Med*. 2021;19(3):212–6.
9. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf*. 2006;29(10):889–96.
10. Ross RK, Kinlaw AC, Herzog MM, Jonsson Funk M, Gerber JS. Fluoroquinolone Antibiotics and Tendon Injury in Adolescents. *Pediatrics*. 2021 Jun;147(6):e2020033316.
11. Chang CK, Chien WC, Hsu WF, Chiao HY, Chung CH, Tzeng YS, et al. Positive Association Between Fluoroquinolone Exposure and Tendon Disorders: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 21;13:814333.
12. Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Drug Investig*. 2019;39(2):205–13.
13. Jupiter DC, Fang X, Ashmore Z, Shibuya N, Mehta HB. The Relative Risk of Achilles Tendon Injury in Patients Taking Quinolones. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2018;38(9):878–87.
14. Freeman MZ, Cannizzaro DN, Naughton LF, Bove C. Fluoroquinolones-Associated disability: it is not all in your head. *NeuroSci*. 2021;2(3):235–53.
15. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 5;2015:bcr2015209821.

16. Landers ZD, Mazhar A. Fluoroquinolone-Induced Multisystem Toxicity: A Case Report. *Cureus*. 2024 May;16(5):e61174.
17. Tennyson LE, Averch TD. An Update on Fluoroquinolones: The Emergence of a Multisystem Toxicity Syndrome. *Urol Pract*. 2017 Sep;4(5):383–7.
18. Bove C, Baldock RA, Champigneulle O, Martin L, Bennett CL. Fluoroquinolones: old drugs, putative new toxicities. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Nov;21(11):1365–78.
19. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review-disabling-potentially-long-lasting-side-effects>
20. Anwar AI, Lu L, Plaisance CJ, Daniel CP, Flanagan CJ, Wenger DM, et al. Fluoroquinolones: Neurological Complications and Side Effects in Clinical Practice. *Cureus*. 2024 Feb;16(2):e54565.
21. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of Psychiatric and Neurological Adverse Reactions. *Drug Saf*. 2011 Jun;34(6):465–88.
22. Wierziński P, Hubska J, Henzler M, Kucharski B, Bieś R, Krzystanek M. Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones. *Pharm Basel Switz*. 2023 Aug 4;16(8):1105.
23. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative neurological safety of fluoroquinolones versus therapeutic alternatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(6):797–805.
24. 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 Jul 1;76(7):827–33.
25. Althubyani AA, Canto S, Pham H, Holger DJ, Rey J. Antibiotic-induced neuropsychiatric toxicity: epidemiology, mechanisms and management strategies –a narrative literature review. *Drugs Context*. 2024 Jul 24;13:1–18.
26. 20230818-thesaurus-referentiel-des-interaction-medicamenteuses-aout-2023.pdf [Internet]. [cited 2024 Sep 19]. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/18/20230818-thesaurus-referentiel-des-interaction-medicamenteuses-aout-2023.pdf>
27. M S, Ca S, B C, M E. Oral fluoroquinolones and risk of secondary pseudotumor cerebri syndrome: Nested case-control study. *Neurology* [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2024 Sep 18];89(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754842/>
28. Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, et al. Fluoroquinolone-Related Neuropsychiatric Events in Hospitalized Veterans. *Psychosomatics*. 2018;59(3):259–66.
29. Wang J, Gagne JJ, Kattinakere-Sreedhara S, Fischer MA, Bykov K. Association between initiation of fluoroquinolones and hospital admission or emergency department visit for suicidality: population based cohort study. *BMJ*. 2022 Oct 4;379:e069931.
30. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1261–3.

31. Jumma OK, Dick J, Marshall A, Mellor K. Ciprofloxacin Induced Acute Small Fibre Neuropathy. Case Report. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2013 Jan;40(1):127–8.
32. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf*. 2019 Apr;42(4):529–38.
33. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(44):e8273.
34. Täubel J, Prasad K, Rosano G, Ferber G, Wibberley H, Cole ST, et al. Effects of the Fluoroquinolones Moxifloxacin and Levofloxacin on the QT Subintervals: Sex Differences in Ventricular Repolarization. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(3):400–8.
35. Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Oct;17(10):1029–39.
36. Chen YY, Yang SF, Yeh HW, Yeh YT, Huang JY, Tsao SL, et al. Association Between Aortic Aneurysm and Aortic Dissection With Fluoroquinolones Use in Patients With Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2022 Mar 15;11(6):e023267.
37. Brown JP, Wing K, Leyrat C, Evans SJ, Mansfield KE, Wong AYS, et al. Association Between Fluoroquinolone Use and Hospitalization With Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1;8(9):865–70.
38. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. *JAMA Surg*. 2021 Mar 1;156(3):264–72.
39. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Intern Med*. 2020 Dec 1;180(12):1596–605.
40. Dong YH, Chang CH, Wang JL, Wu LC, Lin JW, Toh S. Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Intern Med*. 2020 Dec 1;180(12):1587–95.
41. Chen SW, Chan YH, Chien-Chia Wu V, Cheng YT, Chen DY, Lin CP, et al. Effects of Fluoroquinolones on Outcomes of Patients With Aortic Dissection or Aneurysm. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1875–87.
42. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018 Mar 8;360:k678.
43. Lee CC, Lee M tse G, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 18;72(12):1369–78.
44. Son N, Choi E, Chung SY, Han SY, Kim B. Risk of aortic aneurysm and aortic dissection with the use of fluoroquinolones in Korea: a nested case–control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Feb 13;22(1):44.
45. Maumus -Robert Sandy, B érard X, Mansiaux Y, Tubert -Bitter Pascale, Debette S, Pariente A. Short-Term Risk of Aortoiliac Aneurysm or Dissection Associated With Fluoroquinolone Use. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 26;73(7):875–7.

46. Lee CC, Lee M tse G, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov 1;175(11):1839–47.
47. Dong YH, Wang JL, Chang CH, Lin JW, Chen YA, Chen CY, et al. Association Between Use of Fluoroquinolones and Risk of Mitral or Aortic Valve Regurgitation: A Nationwide Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;115(1):147–57.
48. Algaidi SH, Alghamdi DI, Algheffari SG, Alzahrani RA, Thabit AK, Hafiz AM. Long-term Cardiovascular Adverse Events Induced by Fluoroquinolones: A Retrospective Case–control Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2023 Nov;82(5):400.
49. Strange JE, Holt A, Blanche P, Gislason G, Torp-Pedersen C, Christensen DM, et al. Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation: a nationwide nested case-control study. *Eur Heart J.* 2021 Aug 7;42(30):2899–908.
50. Chou AH, Lin CP, Chen CY, Wu VCC, Cheng YT, Chan YH, et al. Use of fluoroquinolones and the risk of aortic and mitral regurgitation: A nationwide case-crossover study. *PLOS ONE.* 2024 Jul 24;19(7):e0307480.
51. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2013 Jul 9;185(10):E475-482.
52. Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Saf.* 2000 Jun;22(6):479–85.
53. Montagnac R, Briat C, Schillinger F, Sartelet H, Birembaut P, Daudon M. [Fluoroquinolone induced acute renal failure. General review about a case report with crystalluria due to ciprofloxacin]. *Nephrol Ther.* 2005 Mar;1(1):44–51.
54. Perazella MA, Herlitz LC. The Crystalline Nephropathies. *Kidney Int Rep.* 2021 Dec;6(12):2942–57.
55. Shah P, Chock M, Nishimura Y, Say C, Teehera K, Hayashi R, et al. Ciprofloxacin-Induced Crystal Nephropathy and Allergic Interstitial Nephritis: Case Report and Review of Literature. *Ann Intern Med Clin Cases.* 2022 Jul 1;1(5):e220243.
56. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative risk of serious hypoglycemia among persons dispensed a fluoroquinolone versus a non-fluoroquinolone antibiotic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Mar;185:109225.
57. Lee S, Ock M, Kim HS, Kim H. Effects of Co-administration of Sulfonylureas and Antimicrobial Drugs on Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Using a Case-Crossover Design. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2020;40(9):902–12.
58. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 2013 Oct 1;57(7):971–80.
59. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Aug 1;49(3):402–8.
60. El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia associated with quinolones. *Prim Care Diabetes.* 2015 Jun;9(3):168–71.

61. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalachchi R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE, et al. Clinical and histopathologic features of fluoroquinolone-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2011 Jun;9(6):517-523.e3.
62. Licata A, Randazzo C, Morreale I, Butera G, D'Alessandro N, Craxì A. Fluoroquinolone-induced liver injury: three new cases and a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May;68(5):525–32.
63. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2014 Jan 1;71(1):37–43.
64. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety Profile of the Respiratory Fluoroquinolone Moxifloxacin. *Drug Saf.* 2009 May 1;32(5):359–78.
65. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2024 Sep 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
66. Nibell O, Svanström H, Inghammar M. Oral Fluoroquinolone Use and the Risk of Acute Liver Injury: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2022 Jul 6;74(12):2152–8.
67. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019 Jul 18;381(3):264–73.
68. Lee EY, Gomes T, Drucker AM, Daneman N, Asaf A, Wu F, et al. Oral Antibiotics and Risk of Serious Cutaneous Adverse Drug Reactions. *JAMA.* 2024 Sep 3;332(9):730.
69. Adams KK, Shah S. Health system evaluation of fluoroquinolone hypersensitivity: an assessment of cross-reactivity. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Jul 1;78(7):1803–4.
70. Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, Longo N, Navarro B, Muñoz D. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(7):607–11.
71. Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics.* 2023 Mar 1;15(3):804.
72. Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics.* 2023 Mar 1;15(3):804.
73. Barberán J, De La Cuerda A, Tejeda González MI, López Aparicio A, Monfort Vinuesa C, Ramos Sánchez A, et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter.* 2024 Mar 6;37(2):127–33.
74. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A, Rochon PA, Juurlink DN. Are broad-spectrum fluoroquinolones more likely to cause *Clostridium difficile*-associated disease? *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep;50(9):3216–9.
75. Weiss K. *Clostridium difficile* and fluoroquinolones: is there a link? *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Mar;33 Suppl 1:S29-32.
76. de Lastours V, Fantin B. Impact of Fluoroquinolones on Human Microbiota. Focus on the Emergence of Antibiotic Resistance. *Future Microbiol.* 2015 Jul 1;10(7):1241–55.

77. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Apr 1;134(4):415–21.
78. Kuo SC, Chen YT, Lee YT, Fan NW, Chen SJ, Li SY, et al. Association Between Recent Use of Fluoroquinolones and Rhegmatogenous Retinal Detachment: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan 15;58(2):197–203.
79. Eftekhari K, Ghodasra DH, Haynes K, Chen J, Kempen JH, VanderBeek BL. Risk of retinal tear or detachment with oral fluoroquinolone use: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jul;23(7):745–52.
80. Rampal S, Kaur R, Sethi R, Singh O, Sood N. Ofloxacin-associated retinopathy in rabbits: role of oxidative stress. *Hum Exp Toxicol*. 2008 May;27(5):409–15.
81. Sirbat D, Saudax E, Hurault de Ligny B, Hachet E, Raspiller A. [Serous macular detachment of the neuro-epithelium and flumequine]. *J Fr Ophtalmol*. 1983;6(10):829–36.
82. Sandhu HS, Brucker AJ, Ma L, VanderBeek BL. Oral Fluoroquinolones and the Risk of Uveitis: A Retrospective Cohort Study. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jan;134(1):38–43.
83. Eadie B, Etminan M, Mikelberg FS. Risk for Uveitis With Oral Moxifloxacin: A Comparative Safety Study. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jan 1;133(1):81–4.
84. Forooghian F, Maberley D, Albiani DA, Kirker AW, Merkur AB, Etminan M. Uveitis Risk following Oral Fluoroquinolone Therapy: A Nested Case-control Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Oct 1;21(5):390–3.
85. Soraci L, Cherubini A, Paoletti L, Filippelli G, Luciani F, Laganà P, et al. Safety and Tolerability of Antimicrobial Agents in the Older Patient. *Drugs Aging*. 2023 Jun;40(6):499–526.
86. Stahlmann R, Lode H. Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly: An Update. *Drugs Aging*. 2010 Mar;27(3):193–209.
87. Muanda FT, Sood MM, Weir MA, Sontrop JM, Ahmadi F, Yoo E, et al. Association of Higher-Dose Fluoroquinolone Therapy With Serious Adverse Events in Older Adults With Advanced Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 2;5(8):e2224892.
88. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2017 Dec;130(12):1449-1457.e9.
89. Chinzowu T, Chyou TY, Nishtala PS. Antibiotic-Associated Acute Kidney Injury Among Older Adults: A Case-Crossover Study. *Clin Drug Investig*. 2024 Feb;44(2):131–9.
90. Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(3):169–87.
91. Estradé O, Vozmediano V, Carral N, Isla A, González M, Poole R, et al. Key Factors in Effective Patient-Tailored Dosing of Fluoroquinolones in Urological Infections: Interindividual Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability. *Antibiot Basel Switz*. 2022 May 11;11(5):641.
92. Gendrel D, Moulin F, Sauvé-Martin H, Raymond J. Les fluoroquinolones en pédiatrie. *Médecine Mal Infect*. 2001 Jan 1;31(3):105–14.
93. Chevalier X, Albengres E, Voisin MC, Tillement JP, Larget-Piet B. A case of destructive polyarthropathy in a 17-year-old youth following pefloxacin treatment. *Drug Saf*. 1992;7(4):310–4.

94. Li S, Chen Z, Huang L, Liu Z, Shi Y, Zhang M, et al. Safety of Quinolones in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Drugs*. 2022 Sep;24(5):447–64.
95. Jackson MA, Schutze GE, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5):e20162706.
96. Kim Y, Paik M, Khan C, Kim YJ, Kim E. Real-world safety evaluation of musculoskeletal adverse events associated with Korean pediatric fluoroquinolone use: a nationwide longitudinal retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):20156.
97. Kim Y, Park GW, Kim S, Moon HJ, Won S, Chung W, et al. Fluoroquinolone and no risk of Achilles-tendinopathy in childhood pneumonia under eight years of age—a nationwide retrospective cohort. *J Thorac Dis [Internet]*. 2021 Jun [cited 2024 Sep 25];13(6). Available from: <https://jtd.amegroups.org/article/view/52439>
98. Yu PH, Hu CF, Liu JW, Chung CH, Chen YC, Sun CA, et al. The incidence of collagen-associated adverse events in pediatric population with the use of fluoroquinolones: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMC Pediatr*. 2020 Feb 11;20:64.
99. Chalumeau M, Tonnelier S, D’Athis P, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):e714-719.
100. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone Arthropathy in Animals Versus Children. *Clin Infect Dis*. 1997 Nov;25(5):1196–204.
101. Meissner A, Borner K, Koeppe P. Concentrations of ofloxacin in human bone and in cartilage. *J Antimicrob Chemother*. 1990 Jan 1;26(suppl D):69–74.
102. Kato M. Chondrotoxicity of Quinolone Antimicrobial Agents. *J Toxicol Pathol*. 2008;21(3):123–31.
103. Masson E. **Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque, A.-P. Jonville-Béra, T. Vial (Coordinateurs)**. Elsevier Masson (Éditeur). (2012) 277 pp., 42,75 € en livre 40,85 € en e-book, ISBN : 9782294706240 [Internet]. EM-Consulte. [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/774630/medicaments-et-grossesse-prescrire-et-evaluer-le-r>
104. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2019 Apr;85:65–74.
105. Goto M, Anzai T, Yamane R, Yakuwa N, Takahashi K, Murashima A. Pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluoroquinolones: Findings based on an integrated database from two Japanese institutions. *Congenit Anom*. 2024;64(5):199–206.
106. Hale TW, Krutsch K. Hale’s medications & mothers’ milk 2023: a manual of lactational pharmacology [Internet]. Springer Publishing Company; 2022 [cited 2025 Jan 2]. Available from: [https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=boZvEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Hale,+T.+W.+\(2020\).+Hale%E2%80%99s+medications+%26+mothers%E2%80%99+milk+2021:+A+++manual+of+lactational+pharmacology.+Springer.&ots=XQDYDOWk7Q&sig=svd19LU6AtPXKvMqdHcHqB78J1U](https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=boZvEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Hale,+T.+W.+(2020).+Hale%E2%80%99s+medications+%26+mothers%E2%80%99+milk+2021:+A+++manual+of+lactational+pharmacology.+Springer.&ots=XQDYDOWk7Q&sig=svd19LU6AtPXKvMqdHcHqB78J1U)

107. Ciprofloxacin. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501583/>
108. Kaplan YC, Koren G. Use of ciprofloxacin during breastfeeding. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2015 Apr;61(4):343–4.
109. Gardner DK, Gabbe SG, Harter C. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm.* 1992 Apr;11(4):352–4.
110. Castro-Balado A, Varela-Rey I, Mejuto B, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Rodríguez-Jato T, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. Leggett JE, editor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 May 2;68(5):e01719-23.
111. Van Rhee KP, Smit C, Wasmann RE, Van Der Linden PD, Wiezer R, Van Dongen EPA, et al. Ciprofloxacin Pharmacokinetics After Oral and Intravenous Administration in (Morbidly) Obese and Non-obese Individuals: A Prospective Clinical Study. *Clin Pharmacokinet.* 2022 Aug;61(8):1167–75.
112. Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin Dosing Regimen in Severely Morbidly Obese Patients (BMI ≥ 40 kg/m²) Should Be Guided by Creatinine Clearance Estimates Based on Ideal Body Weight and Optimized by Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Aug 1;53(8):753–62.
113. Hanretty AM, Moore WS II, Chopra A, Cies JJ. Therapeutic Drug Monitoring of Levofloxacin in an Obese Adolescent: A Case Report. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020 Apr 1;25(3):261–5.
114. Rodríguez AT, Barceló AF i, González MB, Esnal DE, Muner DS, Martínez JA, et al. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions with antibacterial agents. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37(4):299–322.
115. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
116. Fish DN. Fluoroquinolone Adverse Effects and Drug Interactions. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2001;21(10P2):253S-272S.
117. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 - 12 May 2023 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023>
118. Votre CRPV [Internet]. RFCRPV. [cited 2025 Jan 3]. Available from: <https://www.rfcrpv.fr/votre-crpv/>