



HAL
open science

Tendinopathies et fluoroquinolones

Bénédicte Raffard

► **To cite this version:**

Bénédicte Raffard. Tendinopathies et fluoroquinolones. Sciences pharmaceutiques. 1995. dumas-01798451

HAL Id: dumas-01798451

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01798451>

Submitted on 23 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire



D 115 017019 2

UNIVERSITÉ Joseph FOURIER - GRENOBLE I

Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1995

N° D'ORDRE : 7062

TITRE DE LA THESE

Tendinopathies et Fluoroquinolones

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I

pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Mademoiselle Bénédicte RAFFARD

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 20 décembre 1995

Devant Monsieur le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury
et

Madame M. BOITARD, Maître de conférences

Monsieur Ph. GAUDIN, Médecin Praticien hospitalier

Monsieur M. MALLARET, Médecin Praticien hospitalier



UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I

Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1995

N° D'ORDRE :

TITRE DE LA THESE

Tendinopathies et Fluoroquinolones

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I

pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Mademoiselle Bénédicte RAFFARD
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 20 décembre 1995

Devant Monsieur le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury
et

Madame M. BOITARD, Maître de conférences

Monsieur Ph. GAUDIN, Médecin Praticien hospitalier

Monsieur M. MALLARET, Médecin Praticien hospitalier



A mes parents,

A Jean,

A ma grand-mère,

qui m'ont soutenue, aidée et conseillée durant toutes ces années,
qu'ils trouvent ici le témoignage
de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A la mémoire de mes grand-parents,

toujours présents dans mon coeur.

A la mémoire de Monsieur André BOUCHERLE,

qui m'a encouragée avec un dévouement et une attention unique.

A toutes les personnes qui m'entourent,

je dédie cette thèse.

J'adresse tous mes remerciements,

A Monsieur ROCHAT,

pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette thèse.

A Madame BOITARD,

pour l'intérêt qu'elle a porté pour examiner ce travail.

A Monsieur GAUDIN,

pour le temps qu'il m'a consacré
et l'aide qu'il m'a apporté dans l'élaboration de ce travail.

A Monsieur MALLARET,

pour sa gentillesse d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens également à remercier,

Le Docteur M. BOISSON

pour son aide.

Le Docteur C. BARJHOUX

pour sa disponibilité et sa participation active au cours de ce travail.

Les Laboratoires : Bayer Pharma, Bellon-Rhône Poulenc Rorer,
Diamant, Merck Sharp & Dohme Chibret et Searle

pour la documentation qu'ils m'ont fait parvenir.

PLAN

| | Page |
|--|------|
| INTRODUCTION | 14 |
| | |
| PARTIE A : PRESENTATION DES FLUOROQUINOLONES | 16 |
| | |
| I - HISTORIQUE | 17 |
| | |
| II - LES FLUOROQUINOLONES DISPONIBLES EN FRANCE | 18 |
| | |
| III - STRUCTURE CHIMIQUE | 20 |
| | |
| IV - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE | 24 |
| | |
| IV - 1 - Mode d'action | 24 |
| IV - 2 - Spectre antibactérien | 24 |
| IV - 3 - Résistance | 29 |
| IV - 4 - Associations | 30 |
| | |
| V - PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES | 31 |
| | |
| V - 1 - Adulte normal | 31 |
| | |
| V - 1 - 1 - Absorption digestive et biodisponibilité | 31 |
| V - 1 - 2 - Fixation protéique et distribution | 31 |
| V - 1 - 3 - Métabolisme hépatique et élimination | 32 |

| | Page |
|---|------|
| V - 2 - Variations des paramètres pharmacocinétiques sur des terrains particuliers | 34 |
| V - 2 - 1 - L'insuffisant rénal | 34 |
| V - 2 - 2 - Le sujet âgé | 35 |
| V - 2 - 3 - L'insuffisant hépatique | 36 |
| | |
| PARTIE B : UTILISATION DES FLUOROQUINOLONES | 38 |
| | |
| I - INDICATIONS DES FLUOROQUINOLONES | 39 |
| | |
| I - 1 - En milieu extra-hospitalier | 39 |
| | |
| I - 1 - 1 - Infections urogénitales | 39 |
| a - Le traitement conventionnel de 7 à 10 jours | 39 |
| b - Le traitement à dose unique | 40 |
| c - Le traitement de 3 jours | 41 |
| | |
| I - 1 - 2 - Infections bronchopulmonaires et O.R.L. | 42 |
| I - 1 - 3 - Autres infections | 44 |
| | |
| I - 2 - En milieu hospitalier | 45 |
| | |
| I - 3 - En pédiatrie | 46 |
| | |
| I - 4 - Chez le sujet âgé | 46 |

| | Page |
|--|------|
| II - CONTRE-INDICATIONS | 48 |
| III - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES | 49 |
| III - 1 - Interactions au niveau de l'absorption | 49 |
| III - 2 - Interactions métaboliques | 50 |
| III - 2 - 1 - Avec la théophylline | 50 |
| a - l'énoxacine | 50 |
| b - la ciprofloxacine et la péfloxacine | 50 |
| c - la norfloxacine, l'ofloxacine, la loméfloxacine et la sparfloxacine | 51 |
| III - 2 - 2 - Avec la caféine | 52 |
| III - 3 - Interactions au niveau de l'élimination | 53 |
| III - 4 - Autres interactions | 53 |
| III - 4 - 1 - Interaction avec les AVK | 53 |
| III - 4 - 2 - Interaction avec la ciclosporine | 54 |
| III - 4 - 3 - Interaction avec les AINS | 54 |
| III - 4 - 4 - Interaction avec l'amiodarone | 55 |

| | Page |
|--|------|
| IV - EFFETS INDESIRABLES | 56 |
| IV - 1 - Effets indésirables digestifs | 56 |
| IV - 2 - Effets indésirables neuro-psychiatriques | 57 |
| IV - 3 - Effets indésirables dermatologiques | 59 |
| IV - 4 - Effets indésirables hématologiques | 60 |
| IV - 5 - Effets indésirables rénaux | 60 |
| IV - 6 - Effets indésirables rhumatologiques | 62 |
| | |
| PARTIE C : LES ATTEINTES TENDINEUSES REVUE DE LA LITTERATURE | 65 |
| | |
| I - RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE MENEES JUSQU'AU 31 JUILLET 1992 | 67 |
| I - 1 - Les patients | 67 |
| I - 2 - Le traitement antibiotique | 67 |
| I - 3 - L'effet indésirable | 68 |
| I - 3 - 1 - Nature de l'atteinte | 68 |
| I - 3 - 2 - Localisation de l'atteinte | 68 |
| I - 3 - 3 - Le délai d'apparition | 68 |
| I - 3 - 4 - Les signes cliniques | 69 |
| I - 3 - 5 - L'évolution | 69 |
| I - 3 - 6 - Imputabilité | 70 |

| | Page |
|--|------|
| II - CAS OBSERVES DANS LA LITTERATURE | 71 |
| II - 1 - Les patients | 105 |
| II - 2 - Le traitement antibiotique | 105 |
| II - 3 - L'effet indésirable | 106 |
| II - 3 - 1 - Nature de l'atteinte | 106 |
| II - 3 - 2 - Localisation de l'atteinte | 106 |
| II - 3 - 3 - Le délai d'apparition | 107 |
| II - 3 - 4 - Les signes cliniques | 107 |
| II - 3 - 5 - Les examens complémentaires | 108 |
| II - 3 - 6 - L'évolution | 108 |
| | |
| III - DEFINITION DU PROFIL DE L'EFFET INDESIRABLE | 109 |
| III - 1 - Fréquence | 109 |
| III - 2 - Le patient et les facteurs favorisants | 109 |
| III - 3 - Le traitement antibiotique | 111 |
| III - 4 - Les aspects cliniques | 113 |
| III - 5 - Evolution et traitement | 114 |

| | Page |
|---|------|
| III - 6 - Les examens complémentaires | 115 |
| III - 5 - 1 - La biologie | 115 |
| III - 5 - 2 - L'imagerie médicale | 115 |
| III - 7 - L'imputabilité des fluoroquinolones | 120 |
| III - 8 - Mécanisme | 122 |
| | |
| PARTIE D : A PROPOS DE 10 OBSERVATIONS DU CRPV DE GRENOBLE | 127 |
| | |
| I - LES OBSERVATIONS | 128 |
| | |
| II - RAPPEL SUR LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE | 139 |
| | |
| II - 1 - L'imputabilité intrinsèque | 139 |
| | |
| II - 2 - L'imputabilité extrinsèque | 142 |
| | |
| II - 3 - Le tableau des observations | 143 |
| | |
| II - 4 - Conclusion | 144 |

| | Page |
|---|------|
| III - DISCUSSION - COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE | 145 |
| III - 1 - Le patient et les facteurs favorisants | 145 |
| III - 2 - Le traitement antibiotique | 145 |
| III - 3 - Les aspects cliniques | 147 |
| III - 4 - Evolution et traitement | 147 |
| III - 5 - Les examens complémentaires | 148 |
| III - 6 - Conclusion | 149 |
| | |
| CONCLUSION | 150 |
| | |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 153 |
| | |
| ANNEXES | 164 |

ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AVK : Anti-vitamine K

Bte : Boite

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CRPV : Centre régionale de pharmacovigilance

D.C.I. : Dénomination commune internationale

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HTA : Hypertension artérielle

Imputabilités **C** : chronologique
 S : sémiologique
 B : bibliographique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineuse

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MSD : Laboratoire Merck-Sharp & Dohme Chibret

Nb : Nombre

O.R.L. : Otorhinolaryngologie

M ou **F** : Sexe masculin ou Féminin

V A : Voie d'administration

vo : Voie orale

INTRODUCTION

La classe des fluoroquinolones, d'apparition récente, est en pleine expansion et prend une importance grandissante dans la thérapeutique anti-infectieuse.

Elles possèdent une efficacité thérapeutique étonnante, qui tient à la conjonction de leurs qualités pharmacocinétiques, en particulier d'absorption orale et de distribution tissulaire, de leur spectre exceptionnellement large et de leur mode d'action rapidement bactéricide.

L'année 1995 a vu apparaître sur le marché pharmaceutique français, deux nouveaux dérivés : la loméfloxacin et surtout, la sparfloxacin qui laisse augurer d'une innovation thérapeutique, et de l'avènement d'une troisième génération de quinolones.

Il paraissait donc important de situer les caractéristiques et la place de ces nouvelles molécules parmi celles des fluoroquinolones déjà connues.

Cependant, l'utilisation croissante de ces antibiotiques est à l'origine de la description de nouvelles complications : des atteintes tendineuses, qui peuvent être grave sur le plan fonctionnel, et nécessiter l'arrêt de la thérapeutique.

L'objectif de cette étude sera d'essayer de définir le profil de ces manifestations, en rassemblant les connaissances actuelles concernant cet effet indésirable : ceci par la description et l'analyse des cas publiés dans la littérature.

Puis les observations notifiées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble seront confrontées aux données de la littérature.

PARTIE A

PRESENTATION DES FLUOROQUINOLONES

I - HISTORIQUE

Les quinolones classiques, commercialisées depuis maintenant trente années, développent une activité limitée, car étant très liées aux protéines plasmatiques, elles diffusent mal et n'ont en pratique pour elles que leur élimination urinaire, sous forme active. Ceci explique leurs indications limitées aux infections urinaires, notamment par bacilles Gram négatif.

Ce sont l'acide nalidixique (NEGRAM®), l'acide oxolinique (UROTRATE®), l'acide pipémidique (PIPRAM®) et la fluméquine (APURONE®).

Une évolution fondamentale s'est produite au sein de cette classe, dans les années 80 :

Une nouvelle génération de quinolones a été mise à la disposition des prescripteurs. Bien que possédant un mode d'action identique, elles se distinguent des anciennes par la présence d'un atome de Fluor en position 6 et d'un hétérocycle azoté en position 7. (voir schéma page 20)

Leurs principales caractéristiques par rapport aux quinolones de première génération sont :

- un élargissement très important du spectre,
- une augmentation très nette de l'activité antibactérienne,
- une amélioration de la diffusion tissulaire, permettant le traitement d'infections systémiques.

Cette transformation chimique a contribué à un élargissement considérable du champ des indications thérapeutiques.

II - LES FLUOROQUINOLONES DISPONIBLES EN FRANCE

| D.C.I. | Spécialité | Présentation | Posologie/24h | Coût journalier |
|---|--|---|---|-----------------|
| Ciprofloxacine (Laboratoire Bayer Pharma) | CIFLOX® (1988) | comprimés: - 250mg * - 500mg (Bte/12) - 750mg * soluté injectable:* - 200mg (IV lente: 30') | 1000mg/jour en 2 prises lors des repas 400mg/jour en 2 perfusions | 34,70 F |
| | UNIFLOX® (1995) | comprimés: - 500mg (Bte/1) | 500mg/jour en 1 seule prise | 98,10 F |
| Péfloxacine (Laboratoire Rhône-Poulenc Rorer) | PEFLACINE® (1985) | comprimés: - 400mg (Bte/28) soluté injectable:* - 400mg (IV lente: 1h) | 800mg/jour en 2 prises lors repas 800mg/jour en 2 perfusions | 47,63 F |
| | PEFLACINE MONODOSE® (1990) | comprimés: - 400mg (Bte/2) | 800mg/jour en 1 seule prise le matin | 113,40 F |
| Ofloxacine (Laboratoire Roussel Diamant) | OFLOCET® (1987) | comprimés: - 200mg (Bte/10) soluté injectable:* - 200mg (IV lente: 30') | 400mg/jour en 2 prises lors repas 400mg/jour en 2 perfusions | 29,28 F |
| Norfloxacine (Laboratoire MSD) | NOROXINE® (1986) | comprimés: - 400mg (Bte/10) | 800mg/jour en 2 prises lors repas | 12,08 F |
| Enoxacine (Laboratoire Sinbio / Pierre Fabre) | ENOXOR® (1993) | comprimés: - 200mg (Bte/10) | 400mg/jour en 2 prises lors repas | 11,58 F |
| Loméfloxacine (Laboratoire Scarle) | LOGIFLOX® (1995) | comprimés: - 400mg (Bte/3) | 400mg/jour le matin | 32,70 F |
| Sparfloxacine (Laboratoire Specia) | ZAGAM® (1995) | comprimés: - 200mg (Bte/6) | 400mg le 1er jour puis 200mg/jour | 36,38 F |

Les formes galéniques suivies d'un * sont réservées aux établissements de soins, privés et publics.

La ciprofloxacine, la péfloxacine et l'ofloxacine représentent «le haut de gamme » de l'antibiothérapie, au même titre que les lactamines.

Par leurs propriétés pharmacologiques et bactériologiques, la norfloxacine, l'énoxacine et la loméfloxacine ne permettent de traiter que des pathologies urogénitales.

La norfloxacine et l'ofloxacine existent également sous forme de collyres à 0,3 %, respectivement CHIBROXINE® et EXOCINE®. Ils sont utilisés pour une action de surface, dans les infections bactériennes de l'oeil, la résorption intra-oculaire par la cornée étant très faible.

Une « troisième » génération de quinolones arrive sur le marché, proposant au clinicien des molécules extrêmement sophistiquées, permettant de traiter notamment des infections à Streptocoques:

C'est le cas de la sparfloxacine, une aminodifluoroquinolone.

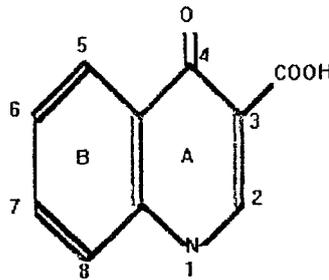
III - STRUCTURE CHIMIQUE

Les quinolones possèdent en commun une structure de base, formée de deux cycles:

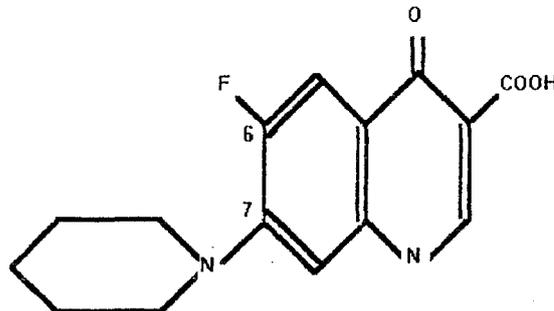
- un cycle A de type pyridine:
 - insaturé en 2-3
 - porteur d'une fonction cétone en position 4, et d'une fonction carboxylique en position 3
 - l'atome d'azote en 1 est substitué par un radical variable.

- un cycle B aromatique.

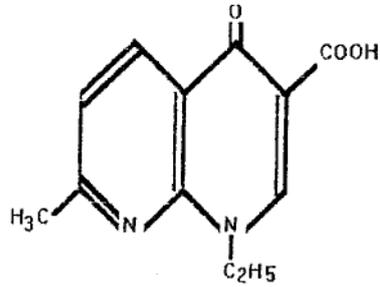
squelette de base:



L'apport fondamental est l'introduction sur le cycle B d'un atome de Fluor en position 6 et d'un groupe piperazinique en position 7.

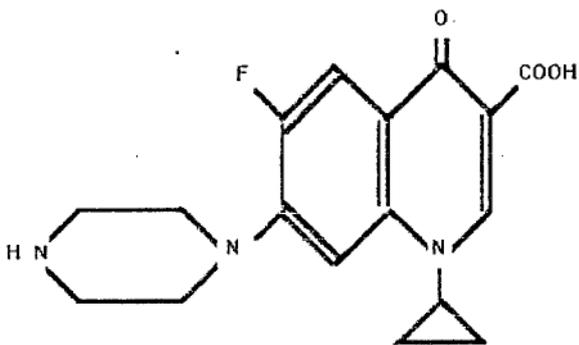


Quinolones de 1ère génération

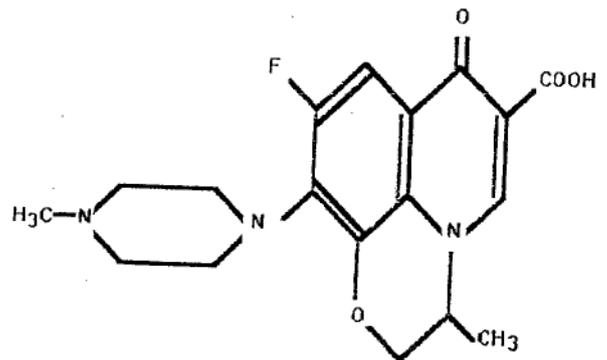


ACIDE NALIDIXIQUE

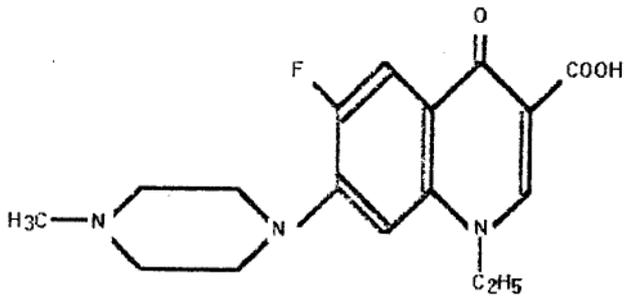
Quinolones de 2ème génération



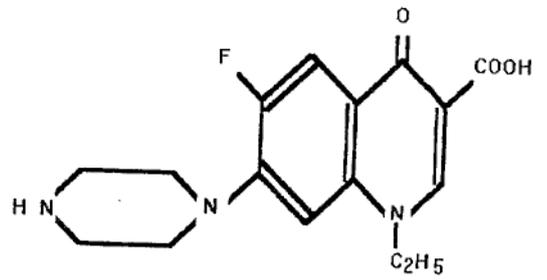
CIPROFLOXACINE



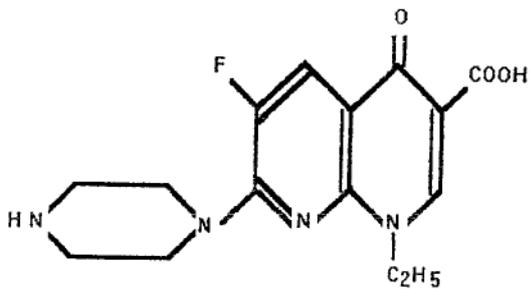
OFLOXACINE



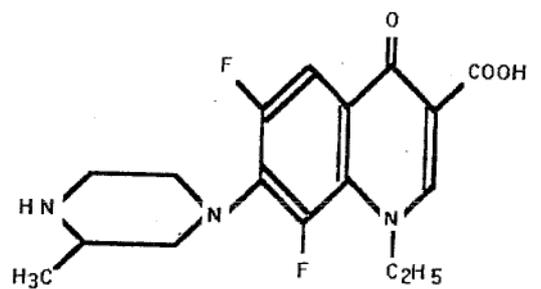
PEFLOXACINE



NORFLOXACINE

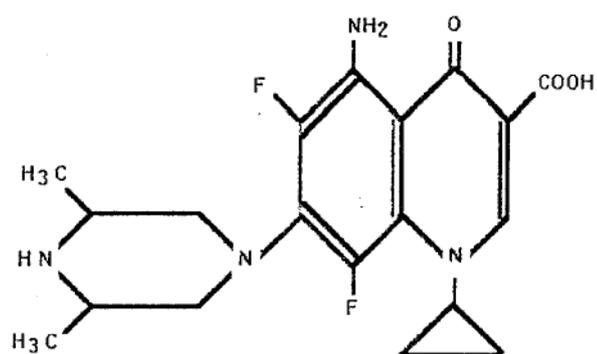


ENOXACINE



LOMEFLOXACINE

Quinolones de 3ème génération



SPARFLOXACINE

IV - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

IV - 1 - Mode d'action

Il est commun à tous les antibiotiques de la famille des quinolones. Elles ont une activité bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne (enzyme du groupe des topo-isoméras catalysant des scissions dans les brins d'ADN, indispensables à sa réplication). Elles empêchent donc l'étape d'ouverture et de fermeture de l'ADN, s'opposant ainsi à l'organisation du chromosome bactérien.

Elles exerceraient par ailleurs une action bactéricide sur les germes dits « quiescents ». En effet, elles pénètrent de façon purement passive à l'intérieur même des phagocytes, s'y répartissent de façon uniforme et y lysent les bactéries, d'où une activité post-antibiotique extrêmement prolongée.

IV - 2 - Spectre antibactérien (Tableau A)

Les fluoroquinolones ont un spectre d'activité très étendu.

Par rapport aux quinolones de première génération, il s'est élargi notamment aux Cocci Gram positif, en particulier aux Staphylocoques. Le Pneumocoque reste peu ou pas sensible, sauf en ce qui concerne la sparfloxacine : son radical amine en position 5 lui confère une activité augmentée, *in vitro*, sur *Streptococcus pneumoniae*.

L'adjonction de l'atome de Fluor accroît leur puissance sur les germes à Gram négatif. Le groupe pipérazinyl élargit le spectre d'activité aux Cocci à Gram positif et aux Pseudomonas.

Leur action est excellente sur les Cocci à Gram négatif, notamment sur *Neisseria* et *Branhamella*.

Leur activité est élevée sur les bactéries du tractus gastro-intestinal :
Escherichia Coli, *Salmonella*, *Shigella*.

Leur spectre s'étend à d'autres bacilles à Gram négatif comme *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa* (grâce à la présence du cycle pipérazinique).

Outre leur activité sur les pyogènes usuels, elles agissent également sur un certain nombre d'espèces moins fréquentes mais sur lesquelles, il existe peu d'agents actifs, tels que les micro-organismes entéropathogènes : *Yersinia* et surtout *Campylobacter*, et certains agents intracellulaires tels que *Legionelle*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma* et *Rickettsia*.

Enfin leur activité est médiocre sur l'ensemble des anaérobies :
Bacteroides fragilis, *Fusobacterium Clostridium* autre que *perfringens*, ainsi que sur les Spirochètes.

Pour les mycobactéries atypiques, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la sparfloxacine ont une certaine activité sur *Mycobacterium tuberculosis*.
La ciprofloxacine est également préconisée pour les infections à *Mycobacterium avium*, notamment chez les patients atteints de SIDA.

La sparfloxacine, dernière née de la classe des fluoroquinolones, se caractérise par son efficacité sur la majorité des germes responsables des infections respiratoires communautaires, dont le Pneumocoque; alors que son activité sur les bactéries à Gram négatif, par rapport aux autres molécules du groupe, est de même ordre.

Ainsi, le renforcement de l'activité antibactérienne sur des espèces habituellement sensibles aux quinolones, et l'important élargissement du spectre, notamment aux Cocci à Gram positif et au Bacille pyocyanique, permet d'avancer le terme de quinolones de deuxième génération.

Tableau A : Spectre antibactérien

| | Q. 1re génération | Ciprofloxacine | Ofloxacine | Péfloxacine | Norfloxacine | Enoxacine | Loméfloxacine | Sparfloxacine |
|------------------------------|-------------------|----------------|------------|-------------|--------------|-----------|---------------|---------------|
| Cocci Gram positif | | | | | | | | |
| Staphylocoque méti-S | R | S | S | S | S | IS | IS | S |
| Staphylocoque méti-R | R | R | R | R | R | R | R | R |
| Streptococcus pneumoniae | R | IS | IS | IS | R | R | R | S |
| Enterocoques | R | R | R | R | IS | | R | IS |
| Bacilles Gram positif | | | | | | | | |
| Corynebacterium diphtheriae | R | IS | IS | IS | | | | |
| Listeria monocytogenes | R | R | IS | R | | | R | R |
| Cocci Gram négatif | | | | | | | | |
| Branhamella catarrhalis | R | S | S | S | | S | S | S |
| Neisseria gonorrhoeae | R | S | S | S | S | S | S | S |
| Neisseria meningitidis | R | | S | | | | S | S |
| Bacilles Gram négatif | | | | | | | | |
| - Entérobactéries: | | | | | | | | |
| Escherichia coli | S | S | S | S | S | S | S | S |
| Proteus mirabilis | S | IS | S | S | S | S | S | S |
| Klebsiella pneumoniae | IS | IS | S | S | S | S | S | IS |
| Enterobacter cloacae | IS | IS | IS | S | S | S | S | S |
| Citrobacter | IS | | IS | S | S | S | S | IS |
| Proteus vulgaris | IS | S | S | S | S | S | S | S |
| Morganella morganii | IS | S | S | S | S | | S | S |

| | Q. 1re génération | Ciprofloxacine | Ofloxacine | Péfloxacine | Norfloxacine | Enoxacine | Loméfloxacine | Sparfloxacine |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|------------|-------------|--------------|-----------|---------------|---------------|
| - Entérobactéries (suite): | | | | | | | | |
| Providencia | IS | IS | | IS | S | | S | IS |
| Serratia | IS | IS | S | S | S | S | S | IS |
| Salmonella | IS | S | S | S | S | S | S | S |
| Shigella | IS | S | S | S | S | S | S | S |
| Yersinia | | S | S | S | S | | S | S |
| - Autres: | | | | | | | | |
| Acinetobacter | IS | | IS | IS | R | IS | IS | IS |
| Bordetella pertussis | | S | S | S | | | | |
| Campylobacter | | S | S | S | S | S | S | S |
| Mobiluncus | | S | S | S | | | | |
| Haemophilus influenzae | | S | S | S | S | S | S | S |
| Legionella pneumophila | | S | S | S | | | S | S |
| Pasteurella multocida | | S | S | S | | | | S |
| Pseudomonas aeruginosa | R | S | IS | IS | S | IS | IS | IS |
| Vibrio cholerae | | S | S | S | S | S | S | |
| Rickettsia | R | | S | | | | | S |

| | Q. 1re génération | Ciprofloxacine | Ofloxacine | Péfloxacine | Norfloxacine | Enoxacine | Loméfloxacine | Sparfloxacine |
|--------------------------------|-------------------|----------------|------------|-------------|--------------|-----------|---------------|---------------|
| Mycoplasmes | | | | | | | | |
| Mycoplasma pneumoniae | R | IS | IS | IS | | IS | IS | S |
| Ureaplasma urealyticum | R | R | IS | | R | R | IS | S |
| Mycoplasma hominis | R | S | S | IS | | R | IS | S |
| Chlamydia | | | | | | | | |
| Chlamydia pneumoniae | R | | IS | | R | R | IS | S |
| Chlamydia trachomatis | R | | IS | IS | R | R | IS | S |
| Spirochètes | R | | | R | | R | | |
| Anaérobies stricts | | | | | | | | |
| Bacteroides fragilis | R | R | IS | R | R | R | R | IS |
| Fusobacterium | R | R | IS | R | R | R | R | R |
| Clostridium difficile | R | R | R | R | R | R | R | R |
| Clostridium perfringens | R | | S | IS | S | IS | R | IS |
| Actinomycètes | | R | R | | R | | | |
| Mycobactéries atypiques | | | | | | | | |
| Mycobacterium kansasii | R | IS | | | | | R | IS |
| Mycobacterium fortuitum | R | IS | | | | | R | IS |
| Mycobacterium tuberculosis | R | IS | IS | R | | R | IS | IS |

S = sensibles

IS = inconstamment sensibles

R = résistants

IV - 3 - Résistance

Les fluoroquinolones n'engendrent pas de résistances de type plasmidique. L'apparition de résistances ne peut donc provenir que d'une mutation chromosomique, qui peut se traduire par :

- Une modification par mutation de la gyrase bactérienne, ayant pour conséquence des résistances croisées entre toutes les molécules du groupe. L'existence de quatre types de mutations (Nal A, Nal B, Nal C et Nal D) codées par deux gènes distincts Gyr A et Gyr B, a été décrite.

- Une diminution de la perméabilité de la bactérie, avec pour conséquence des résistances qui concerneront non seulement les fluoroquinolones, mais également les lactamines ou les cyclines.

| Type de mutation | Gène responsable | Mécanisme | Conséquence |
|------------------|------------------|---|--|
| Nal A | Gyr A | altération des sous-unités de la gyrase | Résistance de haut niveau (très fréquente) |
| Nal B | Gyr B | diminution de la perméabilité (1) | Résistance de haut niveau |
| Nal C | Gyr B | altération des sous-unités B de la gyrase (2) | Résistance de faible niveau |
| Nal D | Gyr B | mécanisme (1) + (2) | Résistance de bas niveau |

Néanmoins, dans la majorité des cas, ces résistances demeurent d'incidence clinique faible pour le moment (inférieure à 2 %).

De plus, le risque de mutation doit être modulé en fonction des espèces : relativement faible avec les entérobactéries et les Staphylocoques, il est plus élevé avec le Bacille pyocyane.

Il importe de conduire l'antibiothérapie avec une rigueur extrême, c'est à dire en veillant à instituer d'emblée une posologie suffisante et, éventuellement, une bithérapie.

IV - 4 - Associations

On considère actuellement que l'intérêt de l'association est plus d'élargir le spectre dans certaines indications particulières : c'est le cas d'infections plurimicrobiennes comportant des bactéries anaérobies, ou de prévenir le risque de sélection de mutants résistants, que de rechercher une synergie rarement observée : les effets étant plus souvent neutres ou additifs, que synergiques. (65)

V - PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES (Tableau B)

V - 1 - Adulte normal

V - 1 - 1 - Absorption digestive et biodisponibilité

Le fait que les fluoroquinolones puissent être prescrites per os et qu'elles soient bien absorbées par cette voie, constitue un point fort de cette classe d'antibiotiques. (Néanmoins, certaines peuvent également s'administrer par voie intraveineuse et représenter alors un traitement adapté aux patients sévèrement malades).

Elles sont rapidement absorbées par le tube digestif, avec des pics sériques atteints en moyenne en 1 heure 30. Cependant, on observe des variations selon les produits :

- La ciprofloxacine subit un effet de premier passage hépatique important et sa biodisponibilité absolue n'est que de 45 à 65 %. De plus, son absorption digestive est dose-dépendante : elle diminue quand la dose augmente.

- La biodisponibilité de la norfloxacine est réduite et son usage restera limité aux infections uro-génitales : elle n'a pas d'indication dans les infections systémiques.

V - 1 - 2 - Fixation protéique et distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible : de 5 à 45 % selon les dérivés, ce qui limite les risques d'interactions médicamenteuses à ce niveau.

Les fluoroquinolones, grâce à leur lipophilie, se répartissent dans un grand volume de distribution, témoignant d'une bonne diffusion tissulaire : autre point fort de cette classe.

Dans la plupart des tissus, les concentrations sont de une à trois fois supérieures aux taux sériques correspondants : ceci est également vrai pour les tissus réputés d'accès difficile comme l'os, la prostate et les valves cardiaques.

- La norfloxacin, l'énoxacin et la loméfloxacin ont une excellente diffusion dans l'appareil urinaire.

- L'ofloxacin, la ciprofloxacine et la péfloxacin ont une forte affinité pour le parenchyme pulmonaire et rénal, pour les tissus de la sphère O.R.L. et gynécologique, leur diffusion s'étend aussi à l'os, la prostate et les liquides interstitiels.

- La péfloxacin présente une bonne pénétration dans les valves cardiaques et apparaît avoir la meilleure pénétration méningée.

- On retrouve des concentrations importantes de ciprofloxacine (10 à 30 % de la dose absorbée) dans les selles.

- On relève des concentrations élevées de sparfloxacine au niveau de la muqueuse bronchique, du surfactant et des macrophages alvéolaires, ainsi qu'au niveau de la muqueuse sinusienne.

A cette diffusion tissulaire, s'ajoute une bonne pénétration intracellulaire.

V - 1 - 3 - Métabolisme et élimination

La biotransformation est également variable d'un dérivé à l'autre.

Ces transformations s'effectuent principalement sur le noyau latéral pipérazinique : déméthylation, oxydation, conjugaisons, ouverture du cycle. Seuls les métabolites déméthylés sont bactériologiquement actifs.

- La norfloxacin et l'énofloxacin sont principalement éliminées par voie rénale, sous forme inchangée et sous forme de métabolites.

- L'ofloxacin et la loméfloxacin sont très peu métabolisées, et la quasi totalité de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

- A l'inverse, le métabolisme hépatique de la ciprofloxacin et surtout de la péfloxacin, est plus important.

La ciprofloxacin est éliminée par voie rénale et hépatique,

la péfloxacin, quant à elle, a une élimination essentiellement hépatique sous forme métabolisée : elle est transformée en péfloxacin N-oxydée et surtout en péfloxacin N-déméthylée (ou norfloxacin).

Certains métabolites de la péfloxacin et de la ciprofloxacin sont bactériologiquement actifs.

- La sparfloxacin est métabolisée au niveau hépatique en un métabolite glycoconjugué inactif.

Son métabolisme est indépendant du système d'oxydation des cytochromes. Sa fixation au cytochrome P 450 est rendue impossible par la position dans l'espace du groupement pipérazine diméthylé.

Son élimination se fait pour 2/3 dans les fèces et pour 1/3 dans les urines, sous forme inchangée et sous forme glycoconjuguée.

L'excrétion biliaire est faible, mais il existe un cycle entéro-hépatique, de sorte que des concentrations biliaires ont été retrouvées.

Les demi-vies d'élimination des fluoroquinolones sont longues : 9 à 12 heures pour la péfloxacin, 4 à 8 heures pour les autres. Cela permet des administrations biquotidiennes.

Pour la sparfloxacin, sa longue demi-vie de 20 heures, autorise une administration quotidienne unique.

V - 2 - Variations des paramètres pharmacocinétiques sur des terrains particuliers

V - 2 - 1 - L'insuffisant rénal

Les conséquences de l'insuffisance rénale dépendent bien entendu des parts respectives des éliminations rénales et extra-rénales. Les molécules peu ou pas métabolisées, éliminées en presque totalité par le rein vont s'accumuler. C'est le cas de l'ofloxacin et de la loméfloxacin.

La demi-vie de la norfloxacin et de la sparfloxacin augmente en fonction de la diminution de la clairance à la créatinine. Celle de la ciprofloxacin augmente dans des proportions plus modestes, par contre il existe un risque d'accumulation de ses métabolites.

La demi-vie de l'énoxacin augmente mais elle n'est pas corrélée directement au degré de l'insuffisance rénale puisqu'il existe une élimination extra-rénale. Par contre, les concentrations urinaires diminuent en fonction de ce degré : si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute, elles deviennent trop faibles pour espérer une activité thérapeutique dans le traitement d'infections urinaires.

La demi-vie de la péfloxacin n'est pas modifiée chez l'insuffisant rénal.

Pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute, il est donc conseillé d'adapter les posologies en diminuant les doses de moitié ou d'allonger l'intervalle entre les prises : de l'ofloxacin, de la loméfloxacin, de la sparfloxacin, et à un moindre degré de l'énoxacin et de la ciprofloxacine; la norfloxacine est quant à elle contre-indiquée.

Dans les mêmes conditions, aucune adaptation n'est nécessaire pour la péfloxacin.

V - 2 - 2 - Le sujet âgé

Au delà de 65 ans, il existe souvent une réduction de la fonction rénale. Les recommandations posologiques proposées pour l'insuffisant rénal sont extrapolables aux sujets âgés qui se comportent comme des insuffisants rénaux légers à modérés par diminution de la filtration glomérulaire.

L'utilisation de produits peu métabolisés pourrait sembler préférable pour adapter la posologie selon la fonction rénale.

Par contre, l'excellente diffusion n'est pas modifiée avec l'âge, et permet d'obtenir des concentrations thérapeutiques au niveau de sites particulièrement importants chez le sujet âgé : les poumons, l'appareil digestif, la sphère uro-génitale.

V - 2 - 3 - L'insuffisant hépatique

La seule fluoroquinolone dont la pharmacocinétique est modifiée de façon importante est la péfloxacin. Il existe une relation entre le ralentissement de l'élimination et la sévérité de l'atteinte hépatique. Chez des malades cirrhotiques, la demi-vie d'élimination peut-être multipliée par trois à cinq.

Pour la ciprofloxacine, les résultats rapportés de la littérature sont discordants.

En conséquence, on veillera à réduire la posologie d'un facteur deux, chez l'ictérique ou l'ascitique, pour la péfloxacin, et également par précaution pour la ciprofloxacine; ou alors on préférera un dérivé non métabolisé et éliminé essentiellement par voie rénale comme l'ofloxacine.

Ainsi, au sein d'une même classe, les dérivés peuvent avoir des caractéristiques bien différentes, et la connaissance de ces différences peut-être un critère de choix pour une utilisation préférentielle dans des états physiopathologiques connus ou dans certaines circonstances d'interactions médicamenteuses. (61)(59)

Tableau B : Paramètres pharmacocinétiques

| | Péfloxacin | Norfloxacin | Ofloxacine | Ciprofloxacine | Enoxacin | Loméfloxacine | Sparfloxacine |
|---|------------|-----------------|------------|-----------------|----------|---------------|---------------|
| Biodisponibilité orale (%) | > 95 | 40 | 95 | 45-65 | 90 | 98,5 | 60-80 |
| Pic sérique = T max (h) | 1,5 | 1,5 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1 | 3-5 |
| C max (µg / ml) | 4 | 1,5 | 2,5-3 | 1,6 | 2,5-3,5 | 2,5-3,5 | 1,6 |
| après administration orale de: | 400 mg | 400 mg | 200 mg | 500 mg | 400 mg | 400 mg | 400 mg |
| Fixation protéique (%) | 30 | < 15 | 10 | 30 | 35 | 10 | 45 |
| Biotransformation (%) | 60 | 20 | < 5 | 30 | 20 | < 10 | 20 |
| Demi-vie = T ½ (h) | 9-12 | 3-4 | 6-8 | 4-7 | 3-5 | 6-8 | 20 |
| Volume apparent de distribution (l/Kg) | 1,7 | 2 | 1,5 | 2-3 | 2-3 | 1,5-2 | |
| Élimination urinaire sous forme inchangée (%) | 10-15 | 35-40 | 80 | 50-60 | 40-50 | 70 | 35 |
| Adaptation posologique si insuffisance rénale (< 30 ml/') | Aucune | Contre-indiquée | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Adaptation posologique si insuffisance hépatique | Oui* | Aucune | Aucune | Par précaution* | Aucune | Aucune | Aucune |

* Pas de modification de posologie dans le cadre d'un traitement à dose unique.

PARTIE B

UTILISATION DES FLUOROQUINOLONES

I - INDICATIONS DES FLUOROQUINOLONES

I - 1 - En milieu extra-hospitalier (13)

I - 1 - 1 - Infections urogénitales

Une des indications primordiales des fluoroquinolones est le traitement des infections urinaires, leur spectre antibactérien couvrant plus de 96 % des germes impliqués, et les concentrations urinaires étant toujours supérieures aux CMI des germes en cause.

L'infection urinaire touche essentiellement les femmes, et son incidence est maximale entre 20 et 30 ans, puis après 60 ans.

Trois options thérapeutiques sont proposées :

a - Le traitement conventionnel de 7 à 10 jours

Sont utilisés essentiellement, l'ofloxacine, la norfloxacine et l'énoxacine, qui ont une élimination urinaire dominante et sous forme active. Elles sont indiquées dans les infections urinaires hautes ou basses, aiguës ou chroniques, compliquées ou non.

Seule l'énoxacine n'a pas d'indication officielle pour le traitement des infections urinaires hautes.

Mais ce traitement conventionnel est de moins en moins pratiqué du fait d'un coût élevé, d'une mauvaise observance et d'une incidence non négligeable d'effets indésirables.

Il est plutôt réservé dans les cas d'échecs des traitements courts ou lors de suspicion d'infection compliquée avec invasion tissulaire.

b - Le traitement à dose unique

Le traitement monodose, représenté par la péfloxacin : PEFLACINE MONODOSE® (800 mg/jour en une prise unique) et la ciprofloxacine : UNIFLOX® (500 mg/jour en une prise unique également), est reconnu depuis 1990 : date de la *Conférence de consensus sur les infections urinaires*, aussi efficace que le traitement conventionnel de 7 à 10 jours, pour les antibiotiques qui possèdent un spectre antibactérien adapté, des concentrations urinaires actives, précoces, importantes et prolongées.

Il représente de nombreux avantages par rapport au traitement conventionnel :

- une meilleure observance par une simplicité de traitement,
- un coût réduit,
- une diminution du risque de sélection de germes résistants dans la flore intestinale : source d'échec ou de rechute,
- une réduction de l'apparition d'effets indésirables.

Cependant, faire le choix d'un traitement dose unique demande une sélection rigoureuse des patientes, c'est à dire une femme de moins de 65 ans, non enceinte et présentant une infection urinaire basse, datant de moins de trois jours, sans fièvre ni douleurs lombaires.

Il s'agit également de prévenir la patiente de la persistance possible des symptômes au delà des premières 24 heures, même si les concentrations urinaires sont efficaces jusqu'à environ quatre jours après la prise.(50)(27)

c - Le traitement de 3 jours

Le traitement de 3 jours par la loméfloxacin : LOGIFLOX® (400 mg/jour pendant trois jours), par rapport au traitement dose unique apporte un confort psychologique en assurant une couverture thérapeutique pendant la durée de manifestation des symptômes.

Avec une observance comparable, il représente moins de risques d'automédication et il est adapté à la femme quel que soit son âge. (42)(44)

Quel que soit le traitement choisi, il s'agit d'associer à la prescription médicamenteuse, des conseils d'hygiène afin de prévenir une éventuelle rechute par recontamination.

Les fluoroquinolones sont également indiquées dans le traitement des pyélonéphrites, en raison de la bonne concentration tissulaire obtenue. Mais les administrations se feront à des doses plus élevées et prolongées sur plusieurs jours pour prévenir les risques de récurrence.

Les fluoroquinolones sont actives sur les agents bactériens des urétrites vénériennes : *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, avec d'excellents résultats en monothérapie et même en prise unique dans les urétrites aiguës.

Les prostatites aiguës, souvent rebelles et délicates à traiter, constituent une cible toute privilégiée de l'usage des nouvelles quinolones qui diffusent bien dans le parenchyme prostatique. Le traitement devra impérativement être prolongé plusieurs semaines. (3)

I - 1 - 2 - Infections bronchopulmonaires et O.R.L.

L'ofloxacin et la ciprofloxacine sont actives sur la plupart des agents responsables d'infections bronchopulmonaires, à l'exception du Pneumocoque.

Elles sont indiquées dans les suppurations bronchiques à bacille Gram négatif, chez le sujet à risque : l'éthylique chronique, le tabagique, la personne âgée et l'immunodéprimé, ainsi que chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives.

Mais seule, la ciprofloxacine, possède l'indication pour le traitement des surinfections à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

Les indications officielles de la ciprofloxacine sont également étendues aux sinusites chroniques et aux suppurations d'otites chroniques. Par son excellente diffusion au niveau des muqueuses respiratoires et O.R.L., et son spectre d'action parfaitement adapté aux germes rencontrés, elle permet à la fois de traiter les poussées de surinfection et de prévenir les récurrences, contribuant ainsi à interrompre le cercle vicieux de la chronicité qui handicape lourdement la vie de ces patients. (4)

Concernant le Pneumocoque, les fluoroquinolones ne sont pas suffisamment actives pour que leur utilisation soit envisageable. Cependant, il a été démontré que l'ofloxacin est efficace dans les poussées de surinfections de bronchite chronique à *Streptococcus pneumoniae*, et ceci selon un schéma non traditionnel, c'est à dire en monoprise quotidienne de 400 mg (2 comprimés de 200 mg par jour en une seule prise le matin).

Le doublement du pic sérique permet un effet-dose se traduisant par une bactéricidie plus rapide et plus forte sur l'ensemble des germes à Gram négatif, mais aussi sur le Pneumocoque.

Ces propriétés bactéricides associées à la diffusion importante déjà connue dans les sites difficiles d'accès comme le mucus bronchique, ont été confirmées lors d'études cliniques avec une efficacité majeure d'emblée de plus de 96 %.

Ce nouveau schéma posologique est mieux adapté aux exigences du traitement d'une pathologie concernant des sujets à risque (les personnes âgées essentiellement), chez qui un allongement de la demi-vie d'ofloxacine avait été mis en évidence (9 h 30).

Ainsi l'intervalle de 24 h entre les prises évite tout risque d'accumulation, tout en maintenant des concentrations plasmatiques efficaces.

Dans le nouveau libellé d'AMM d'OFLOCET®, la mention restrictive « à l'exception des infections pneumococciques » a été supprimée des mentions légales.(30)

La sparfloxacine, dernière née des fluoroquinolones systémiques, est également active dans les infections respiratoires.

Mais ses indications sont limitées et réservées exclusivement, aux pneumopathies communautaires radiologiquement documentées et aux sinusites aiguës, dues à des Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. (2)

Elle présente une excellente diffusion dans le tractus respiratoire et une forte pénétration intracellulaire. Sa posologie est d'une prise le matin : avec une dose de charge de 400 mg le premier jour, soit 2 comprimés, puis de 200 mg les jours suivants. Cette posologie de une prise quotidienne unique est un facteur d'observance thérapeutique.

ZAGAM® représente une innovation thérapeutique, non seulement du fait de son profil d'activité sur les infections respiratoires communautaires, mais aussi en raison de la politique de bon usage avec laquelle il a été lancé pour assurer le respect de ses indications et de sa posologie.(23)(26)(32)

I - 1 - 3 - Autres infections

Les fluoroquinolones jouent un rôle particulièrement important en traitement de relais des infections ostéo-articulaires, en raison notamment de leur diffusion excellente et de leur activité sur la majorité des germes en cause, y compris sur les Staphylocoques.

De nombreuses études cliniques ont montré l'efficacité de la péfloxacinine, de l'ofloxacinine et de la ciprofloxacine.

La ciprofloxacine a démontré son efficacité dans la lutte contre le portage chronique des Salmonelles. De même son activité sur les autres agents de diarrhées (*Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* et *Escherichia coli enteroinvasif*), en fait un traitement intéressant dans les diarrhées communes, comme dans le syndrome dysentérique aigu. (66)

Son efficacité en traitement minute (une dose unique de 500 mg) a même été prouvée dans la diarrhée du voyageur.(39)

I - 2 - En milieu hospitalier

En prescription hospitalière, il est habituel de recourir à la forme injectable, avec un relais oral rapidement instauré.

Les formes injectables sont réservées à l'usage hospitalier, les injections sont pratiquées en perfusion intraveineuse lente de trente minutes (une heure pour la péfloxacin), en raison des risques de variation importante de tension.

Elles sont essentiellement utilisées chez des patients dont la voie orale est contre-indiquée (lorsque l'absorption digestive est perturbée), ou lorsque le pronostic vital est mis en jeu par une infection particulièrement sévère, et le plus souvent en association afin de couvrir le plus large spectre d'activité possible.

Les fluoroquinolones systémiques sont indiquées dans les infections sévères à bacilles Gram négatif et Staphylocoques, de localisations diverses : respiratoire, rénale, uro-génitale, ostéo-articulaire, intestinale, hépato-biliaire et cutanée, ainsi que dans les formes septicémiques.

Elles sont également utilisées en prophylaxie, notamment en chirurgie urologique.

Ces indications sont liées aux propriétés pharmacocinétiques des nouvelles quinolones : elles concernent les infections où il est souhaitable d'obtenir des concentrations locales élevées.(21)

I - 3 - En pédiatrie

La toxicité cartilagineuse observée chez l'animal immature, au cours de l'expérimentation, est à l'origine des craintes de l'utilisation de cette famille d'antibiotiques chez l'enfant.

Cependant leur utilisation peut être envisagée, dans un nombre sélectionné d'infections graves, qui posent des problèmes en thérapeutique, en fonction :

- du terrain : mucoviscidose, néoplasie
- des bactéries responsables : *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries résistantes
- du site de l'infection : os, LCR, lumière bronchique, valves cardiaques.(19)

Au cours de la mucoviscidose, les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine, ont montré un grand intérêt dans le traitement des surinfections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*, en raison de leur efficacité et de leur utilisation par voie orale.(10)

I - 4 - Chez le sujet âgé

Les patients âgés représentent une part de plus en plus importante de la clientèle médicale, à l'hôpital comme en ville. Ces malades ont des défaillances souvent multiples, sont fréquemment polymédicamentés et ont une fragilité particulière à certaines infections, en particulier bronchopulmonaires et systémiques.

Ils sont très exposés aux infections urinaires, digestives et ostéo-articulaires.

Pour éviter les complications physiques et psychiques de ces infections, il faut traiter vite, de manière bactéricide, avec des produits peu toxiques, présentant des risques d'interactions médicamenteuses limités, ceci afin de raccourcir ou d'éviter une hospitalisation ou de prendre le relais ambulatoire du traitement hospitalier.

Le spectre d'activité des nouvelles quinolones est intéressant, compte tenu des germes responsables et du type des infections du sujet âgé.

La bonne tolérance, l'excellente diffusion tissulaire, l'absence de résistance transférable, font des fluoroquinolones parentérales et orales, des produits d'intérêt majeur à l'hôpital comme en ville, chez les sujets âgés.(64)

Le fondement de l'efficacité clinique des nouvelles quinolones utilisées dans leurs indications, s'est établi sur des critères bactériologiques et pharmacocinétiques communs mais ce sont également des arguments de même ordre qui permettent de les différencier au sein de leur classe et d'ajuster le traitement au profil de chaque patient.

II - CONTRE-INDICATIONS

Les fluoroquinolones sont contre-indiquées :

- chez la femme enceinte ou en période d'allaitement, ainsi que chez les enfants jusqu'à la fin de la période de croissance, ceci en raison de la toxicité des quinolones observée sur le cartilage articulaire des animaux immatures.

- chez les sujets allergiques aux médicaments du groupe des quinolones.

- chez les sujets déficients en Glucose 6-phosphate déshydrogénase, en raison du risque d'accident hémolytique.

Toute exposition solaire ou aux rayonnements ultraviolets est à éviter pendant la durée du traitement, ainsi que pendant trois jours après son arrêt, en raison du risque de photosensibilisation.

Depuis 1993, un nouveau libellé dans le Dictionnaire Vidal, contre-indique l'utilisation des fluoroquinolones chez les personnes ayant des antécédents de tendinopathies. Cette mention a été ajoutée, à la suite d'observations de cas de tendinites lors de traitement par fluoroquinolones.

La prudence est également de mise chez les personnes épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions.

III - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

III - 1 - Interactions au niveau de l'absorption

L'alimentation ralentit l'absorption digestive des fluoroquinolones sans en modifier la quantité biodisponible. Cet effet est discret et ne semble pas suffisant pour imposer la prise de l'antibiotique à distance des repas. D'autant que la prise au cours du repas permet de diminuer l'apparition de troubles digestifs indésirables.

L'administration simultanée de médicaments antiacides à base d'aluminium, de magnésium, de calcium avec les nouvelles quinolones entraîne une diminution d'un facteur 4 à 10 de la biodisponibilité de l'antibiotique.

Ce phénomène de chélation existe également avec les sels de fer et de zinc.

Il est donc préférable de respecter un intervalle de 2 à 4 heures entre les prises de ces médicaments et des fluoroquinolones.

De même, le sucralfate doit être pris à distance de l'antibiotique.

III - 2 - Interactions métaboliques

III - 2 - 1 - avec la théophylline

La principale interaction médicamenteuse décrite avec les fluoroquinolones, concerne la théophylline, cependant le degré d'importance n'est pas le même selon le dérivé concerné.

Le mécanisme est un effet inhibiteur enzymatique compétitif au niveau du cytochrome P 450 hépatique, de la réaction de déméthylation de la théophylline. Entrent en compétition, non pas les molécules mères mais leurs métabolites oxydés.

Les différences observées d'une fluoroquinolone à l'autre correspondent donc aux quantités de métabolites 2-oxydés respectifs. Il existe une corrélation entre l'importance quantitative des métabolites 2-oxydés et la potentialisation de la théophylline.

a - l'énoxacine

Les concentrations plasmatiques de théophylline sont multipliées par un facteur 3. En effet le métabolite 2-oxydé de l'énoxacine représente 15 % de la dose administrée.

Cette association constitue donc une contre-indication absolue.

b - la ciprofloxacine et la péfloxacine

Le métabolisme de la théophylline est réduit d'environ 30 %.

Bien que la péfloxacine soit éliminée à plus de 80 % par métabolisme hépatique, son métabolite 2-oxydé est quantitativement peu important : 6 %.

Celui de la ciprofloxacine intervient pour 4 % de la dose administrée.

Le retentissement clinique de cette interaction en ce qui concerne la péfloxacin est discuté : il n'y a pas de signe clinique de surdosage en théophylline connu à priori.

Pour la ciprofloxacine, des convulsions ont été décrites et dans un cas l'évolution a été fatale, cette patiente ayant une fonction hépatique perturbée.

Lors de l'administration concomitante de ces produits, il paraît prudent de surveiller attentivement l'état clinique des patients, à la recherche des signes de toxicité de la théophylline : nausées, tachycardie, céphalées, insomnies; et si nécessaire de pratiquer un dosage de la théophyllinémie.

c - la norfloxacine, l'ofloxacine, la loméfloxacine et la sparfloxacine

La majorité des études mettent en évidence l'absence de modification significative des paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.

Cependant certains auteurs évoquent une diminution de la clairance de la théophylline par la norfloxacine et préconisent la surveillance systématique de la théophyllinémie. (22)

La loméfloxacine est peu métabolisée et la 2-oxydation est une voie mineure du métabolisme, d'où l'absence d'interaction avec la théophylline.

La sparfloxacine peut être prescrite sans adaptation posologique chez les patients recevant de la théophylline, son métabolisme étant indépendant du système d'oxydation par le cytochrome P 450.

III - 2 - 2 - avec la caféine

Certaines quinolones inhibent l'élimination de la caféine en ralentissant sa dégradation hépatique.(35)

Mais cette interaction ne s'observe pas pour toutes les fluoroquinolones :

- elle est très importante pour l'énoxacine, moyenne pour la ciprofloxacine, la péfloxacine et la norfloxacine,

- elle est inexistante pour l'ofloxacine, la loméfloxacine et la sparfloxacine.

Cette interaction est structure-dépendante : la succession de trois atomes d'azote de la formule de l'énoxacine (page 23) correspond à la séquence qui paraît essentielle dans cette interaction.

La caféine en s'accumulant peut induire des effets neurologiques plus ou moins graves en fonction de la dose : nervosité, insomnie, céphalées, vertiges, tremblements et même quelquefois des convulsions, ainsi que des troubles cardiaques tels que des arythmies.

En conséquence, il semble prudent de diminuer voire d'arrêter toute prise de caféine lors de traitement par les fluoroquinolones concernées par cette interaction chez les patients :

- en cas d'insuffisance hépatique,
- lors d'arythmies cardiaques,
- en présence d'un terrain épileptique.

III - 3 - Interactions au niveau de l'élimination

L'administration de probénécide diminue l'excrétion urinaire de la ciprofloxacine de 50 %.

L'élimination rénale de la norfloxacine est également diminuée, sans modification des concentrations sériques.

III - 4 - Autres interactions

III - 4 - 1 - Interaction avec les AVK

Un certain nombre de cas illustrant cette interaction ont été décrits entre la warfarine et trois dérivés : la norfloxacine, la ciprofloxacine et l'ofloxacine.

Il s'agit d'une potentialisation de l'effet anticoagulant de l'AVK et du risque hémorragique.

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer cette interaction:

- bouleversement de la flore saprophyte intestinale, entraînant une diminution de la production bactérienne de vitamine K.
- variations de la pharmacocinétique de l'AVK : soit déplacement de l'AVK lié aux protéines (cependant la fixation protéique des fluoroquinolones est faible), soit inhibition de son métabolisme hépatique.

Il semble donc exister un danger potentiel à l'association des AVK et des nouvelles quinolones.

Par mesure de prudence, une surveillance s'impose, avec un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et si nécessaire une adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement antibiotique et après son arrêt.(45)(48)

III - 4 - 2 - Interaction avec la ciclosporine

Une observation a été faite de l'augmentation des taux sériques de ciclosporine lors de l'association à un traitement par norfloxacine.(62)

Un cas d'insuffisance rénale réversible a été décrit chez un patient, traité par ciprofloxacine et ciclosporine. Dès l'introduction de la ciprofloxacine, les valeurs des taux sériques, de la ciclosporine et de la créatinine ont été multipliées par un facteur 7.(8)

Des études ont souligné que l'ofloxacine n'interférait pas avec le catabolisme de la ciclosporine, d'où une administration préférentielle chez les sujets ayant subi une greffe.

III - 4 - 3 - Interaction avec les AINS

En association avec les fluoroquinolones, ils pourraient être responsables de convulsions, ce phénomène, observé chez l'animal, n'a été décrit pour l'homme que lors de l'administration simultanée d'énoxacine et de fenbufène.

En conséquence, par prudence, ces associations doivent être évitées.

L'hypothèse a été soulevée d'une potentialisation, par les AINS, des manifestations de toxicité neurologique observée avec les fluoroquinolones.

Les mécanismes de cette toxicité sont encore mal connus : on suspecte une liaison des quinolones avec les récepteurs GABAergiques, liaison favorisée par l'administration concomitante d'AINS.(21)

III - 4 - 4 - Interaction avec l'amiodarone

Cette interaction ne concerne que la sparfloxacine.

Lors de l'association de sparfloxacine et d'amiodarone, un allongement de l'espace QT a été observé.

Depuis peu, cette association qui faisait l'objet d'une précaution d'emploi, est devenue une contre-indication.

Les conseils de prudence ont été élargis aux médicaments connus pour donner des torsades de pointe. Ce sont essentiellement les antiarythmiques des classes Ia et III, le bépridil et les antihistaminiques : la terfénaire et l'astémizole.

Une surveillance de l'état clinique et de l'électrocardiogramme est préconisée.

S'impose également une surveillance du traitement digitalique, lors de l'association avec la sparfloxacine : une augmentation de la digoxinémie ayant été décrite.(12)

Toute déplétion potassique doit donc être corrigée, avant l'instauration d'un traitement par la sparfloxacine.

IV - EFFETS INDESIRABLES

Ils concernent en moyenne 7 % des patients traités et n'imposent une interruption temporaire du traitement que chez 1 à 3 % d'entre eux.(43)

IV - 1 - Effets indésirables digestifs (3 à 6 % des patients traités)

Les troubles gastro-intestinaux les plus fréquemment rencontrés sont: nausées, vomissements, gêne abdominale et gastralgies.

Ces troubles nécessitent rarement l'arrêt du traitement et évoluent favorablement à la réduction des doses. De même que la prise de l'antibiotique au cours des repas permet d'en réduire l'apparition.

Il se pose le problème du traitement symptomatique de ces effets indésirables, les antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium sont à éviter puisqu'ils inhibent la résorption orale des nouvelles quinolones.

Les fluoroquinolones ont toutes le même effet sur la flore digestive saprophyte, mais avec une action moindre par rapport à la plupart des autres antibiotiques à large spectre.

Malgré des concentrations fécales élevées, seules les bactéries très sensibles sont éliminées de la lumière du tube digestif : c'est le cas des entérobactéries, alors que la flore Gram positif est légèrement affectée et que la flore anaérobie n'est pas touchée.

De ce fait, les diarrhées simples au cours d'une telle antibiothérapie sont peu fréquentes.

Quelques cas de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* avec la ciprofloxacine et l'ofloxacine sont documentées dans la littérature : le risque est très faible mais reste néanmoins à envisager.(17)

De très rares perturbations du goût (amer ou métallique) et de sécheresse buccale sont décrites.

Des modifications de la biologie hépatique ont été observées.

L'augmentation des transaminases est la plus fréquente. Cependant ces modifications sont isolées, modérées, réversibles et aucune perturbation histologique n'est décrite dans la littérature.

Elles nécessitent rarement l'interruption du traitement.

IV - 2 - Effets indésirables neuro-psychiatriques (1 à 4 % des patients traités)

Toutes les fluoroquinolones ont été impliquées dans de telles manifestations, mais l'incidence s'avère très inférieure à celle observée avec les dérivés de première génération.(1)

Les troubles les plus fréquents sont : céphalées, vertiges, troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), troubles du comportement bénins tels que confusion, agitation, anxiété. La fréquence des céphalées serait fonction de la posologie.

Ces symptômes disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement.

On retrouve également, mais plus rarement, des troubles tels que délire, psychose, hallucinations surtout visuelles, qui peuvent être très importants et nécessiter une hospitalisation en milieu spécialisé.

En général, ils apparaissent entre le 2ème et le 3ème jour de traitement et disparaissent rapidement après son arrêt.

Des cas de convulsions ont été décrits, pour la plupart, il s'agissait de patients ayant un antécédent d'épilepsie ou un traitement par théophylline associé.

Le délai d'apparition ainsi que la gravité sont variables. Elles peuvent apparaître après une première prise ou quelques jours après le début du traitement, et vont d'une simple crise tonico-clonique à un état de mal épileptique.

L'évolution dans les cas décrits, est favorable à l'arrêt du traitement.(68)

L'hypothèse anti-GABAergique est avancée.

L'acide gammaaminobutyrique (GABA) est le plus important neurotransmetteur inhibiteur qui exerce une action prédominante dans le contrôle de l'excitabilité cérébrale.

Certaines formes d'épilepsie dépendent d'une diminution de l'inhibition GABAergique.

L'action stimulante des quinolones serait due à une inhibition de la liaison de l'acide gammaaminobutyrique à ses récepteurs centraux, entraînant des conditions d'hyperexcitabilité.(21)

Cette action serait dose-dépendante.

Parmi les autres effets indésirables neurologiques relevés lors des essais cliniques, on note : paresthésies, tremblements, rigidité.

IV - 3 - Effets indésirables dermatologiques

Les réactions cutanées, pour la plupart d'origine allergique, sont observées chez 0,4 à 2 % des patients traités.

Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont : rash, prurit, érythème. Ils surviennent dans les jours ou les semaines qui suivent le début du traitement et sont réversibles à son arrêt.

On note également des urticaires et des oedèmes de Quincke. Des réactions anaphylactiques sévères ont été observées, associées à une hypotension artérielle.

Le délai d'apparition de l'événement est de cinq minutes à une heure après la première prise.

Des cas de photosensibilisation ont été décrits avec toutes les fluoroquinolones. Il s'agit en général d'une réaction érythémateuse, limitée aux zones exposées.

La sparfloxacinine a été mise en cause récemment, lors d'une enquête officielle de pharmacovigilance. La constatation est une augmentation préoccupante des cas de phototoxicité, parfois sévères, avec une fréquence plus élevée que les autres fluoroquinolones.

L'existence de ces réactions justifie l'exclusion stricte de toute exposition au soleil et aux ultraviolets pendant la durée du traitement et trois jours après son arrêt. (12)

Des réactions locales peuvent apparaître lors du traitement par voie intraveineuse : il s'agit habituellement de sensations de brûlures et de démangeaisons, accompagnées d'un érythème local, au point d'injection.

La ciprofloxacine peut avoir un effet irritant sur la veine et provoquer une veinite.

Pour éviter ces effets, on recommande l'usage de grosses veines et un temps de perfusion d'au moins trente minutes (une heure pour la ciprofloxacine).

IV - 4 - Effets indésirables hématologiques

Les anomalies hématologiques sont retrouvées chez 0,4 à 5 % des patients traités: il s'agit de leucopénie, éosinophilie, anémie, thrombopénie.

Généralement, elles sont modérées, asymptomatiques et réversibles puisque l'évolution est favorable à l'arrêt du traitement.(33)

Ces effets décrits lors de traitements prolongés, n'ont pas été observés à ce jour avec les traitements en dose unique.

IV - 5 - Effets indésirables rénaux

Des modifications de la fonction rénale, lors des traitements aux fluoroquinolones ont été décrites chez 0,2 à 1,3 % des patients traités : il s'agit en général de perturbations biologiques.

Une élévation modérée et transitoire de la créatininémie et de l'urémie peut survenir lors d'une exposition aux nouvelles quinolones.

Un cas d'hématurie a été observé avec la ciprofloxacine.

De très rares cas de néphrites interstitielles prouvées histologiquement, ont été décrits pour la ciprofloxacine. Les évolutions ont été favorables à l'arrêt du traitement et sous corticothérapie.(67)

Un cas d'insuffisance rénale aiguë à la ciprofloxacine avec cristallurie et protéinurie a été décrit : il s'agissait d'une réaction inflammatoire due à la précipitation de la molécule et de ses métabolites au niveau de l'épithélium tubulaire.(6)

Expérimentalement, chez l'animal, la ciprofloxacine et la norfloxacine engendrent des lésions inflammatoires rénales par précipitation de cristaux (complexes formés entre les molécules, des ions et des protéines du milieu).

Cette cristallurie demeure un phénomène rare observé surtout pour des urines à pH alcalin.

D'une manière générale, lors d'un traitement par les nouvelles quinolones, le sujet doit être bien hydraté, sa fonction rénale surveillée et l'alcalinité des urines évitée afin de prévenir la formation de cristaux.

IV - 6 - Effets indésirables rhumatologiques

Ils méritent toute l'attention en raison de leur gravité potentielle. Toutes les quinolones, de première comme de deuxième génération, sont concernées.

Des études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence l'effet nocif des quinolones sur les cartilages pendant la croissance : seul le cartilage articulaire est touché, le cartilage de conjugaison demeure intact.

Cet effet se caractérise par une dégénérescence des chondrocytes au niveau du cartilage avec formation de cavités. Ces lésions sont le point de départ de déformations articulaires. Ces manifestations sont d'autant plus fréquentes et plus graves que la dose est élevée et l'animal plus jeune.(7)

Cliniquement, chez l'homme, il s'agit le plus souvent d'arthralgies. Les douleurs apparaissent après un délai variable de cinq jours à plusieurs semaines après le début du traitement, pour des posologies standards par voie orale.

Elles touchent une ou plusieurs articulations, quelquefois de manière bilatérale et concernent surtout les grosses articulations des membres inférieurs (hanches, genoux, chevilles). Elles peuvent s'accompagner de myalgies.

L'impotence fonctionnelle peut être plus ou moins sévère.(19)

Ces douleurs sont de type mécanique, elles peuvent donc être minimisées par la mise au repos. Les articulations sont augmentées de volume, avec ou sans épanchement.

Les examens radiologiques et biologiques sont généralement normaux : il s'agit d'arthropathies non érosives.

La régression de la symptomatologie se fait progressivement en quelques jours ou quelques semaines, malgré la poursuite du traitement. Mais parfois, l'intensité des douleurs ou de la gêne fonctionnelle nécessite l'arrêt de l'antibiotique.(51)(24)

Chez l'enfant, ces complications surviennent de façon variable dans le temps, mais le plus souvent dans les quinze premiers jours de traitement. Elles semblent indépendantes de la dose reçue.

En revanche, chez l'adulte, le risque d'induction d'une arthropathie est corrélé à la durée du traitement.

Toutes les quinolones semblent pouvoir induire cette complication, mais dans la majorité des cas la péfloxacin est en cause :

Selon les auteurs, la fréquence de ces complications est rapportée chez 1 à 14 % des patients traités moins de trois mois.

En cas de traitement prolongé de plus de trois mois, la fréquence de survenue des arthralgies est alors de 40 %.(38)

En cas de nécessité de traitement prolongé, le choix d'une autre fluoroquinolone doit être conseillé.(56)

Le mécanisme de l'atteinte articulaire reste actuellement mal connu :

Un mécanisme de nature immunoallergique est peu probable, en raison de l'absence de fièvre, d'éruption, de prurit, de syndrome inflammatoire.

Mais l'hypothèse d'une toxicité directe, des quinolones ou de leurs métabolites, paraît plus vraisemblable. Toxicité favorisée par les concentrations élevées de ces molécules, retrouvées dans l'os et le cartilage.(51)

Des précautions sont donc à prendre :

- Tout surmenage articulaire doit être évité pendant le traitement, mais aussi avant et après celui-ci.

- Chez l'adolescent ou l'adulte jeune, il est nécessaire de vérifier radiologiquement que la croissance est terminée, avant de prescrire ces médicaments.(60)

- Chez l'enfant, la contre-indication de principe des quinolones doit persister, cependant leur utilisation peut être envisagée dans les infections graves à chaque fois que le bénéfice attendu devient supérieur au risque théorique d'atteinte articulaire, soit du fait du terrain, soit du fait du site de l'infection.(40)

Ces observations ont conduit à une contre-indication de l'utilisation des fluoroquinolones durant la grossesse et l'allaitement.

Les nouvelles quinolones sont également responsables d'atteintes tendineuses. A l'inverse des arthropathies, décelées dès l'expérimentation animale, le phénomène « tendinopathies » était inconnu au cours du développement clinique et dans les premières années de commercialisation.

Il s'agissait donc d'un événement inattendu.

Cet effet indésirable ne sera pas développé ici, mais fera l'objet de plus amples descriptions dans les parties suivantes, avec tout d'abord une étude des revues de la littérature et dans un deuxième temps, nous étudierons les cas recueillis au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble.

PARTIE C

LES ATTEINTES TENDINEUSES

REVUE DE LA LITTERATURE

Les premiers cas de tendinites, liées aux fluoroquinolones, ont été rapportés, avec la norfloxacine en 1983 et avec la péfloxacinine en 1986. Mais ce n'est qu'en Juin 1991 que le phénomène a été identifié comme possible événement indésirable. 1991 est également l'année du premier cas de rupture du tendon d'Achille observé, suite à la prise de péfloxacinine.

A la suite de ces observations, une enquête nationale de Pharmacovigilance, portant sur l'ensemble des cas recensés jusqu'au 31 Juillet 1992, a été menée. Les résultats rapportent 100 cas observés de tendinites dont 31 ont abouti à la rupture du tendon.

En conséquence, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM) a publié, le 10 Mars 1993, une mise en garde sur ces effets indésirables provoqués par les fluoroquinolones. (Annexe 1)

Les mentions légales des nouvelles quinolones ont donc été changées, en signalant le risque de survenue de tendinite.

La DPHM souligne qu'il s'agit d'un « effet indésirable rare », mais émet les recommandations suivantes:

- à l'égard des patients:

« En cas de suspicion de tendinite, il est conseillé de consulter immédiatement son médecin et, en attendant, d'observer le repos complet. »

- à l'égard des prescripteurs:

« L'apparition de tendinite (oedème, douleur) doit être systématiquement recherchée dès les premiers jours du traitement, pendant toute sa durée et même au delà. Sa mise en évidence entraînera l'arrêt de cette thérapeutique et la mise au repos des tendons concernés, par un appareillage de soulagement mécanique (bilatéral pour le tendon d'Achille, même en cas d'atteinte unilatérale). »

I - RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE MENEES JUSQU'AU 31 JUILLET 1992

Une étude concernant les troubles tendineux attribués aux fluoroquinolones a été demandée par les autorités françaises, à la suite d'observations mettant en cause cette classe d'antibiotiques.

100 cas ont été collectés, entre l'année 1985 et Juillet 1992, provenant des différents Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des entreprises pharmaceutiques concernées.(55)(58)

I - 1 - Les patients

Les personnes, dans une proportion de 3 hommes concernés pour 1 femme, ont un âge moyen de 63 ans (25 - 84 ans).

17 sur les 100 patients ont reçu des corticoïdes.

I - 2 - Le traitement antibiotique

Les 100 cas sont attribués à la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine.

La posologie moyenne est de deux comprimés par jour, pour une durée moyenne de 15,5 jours.

I - 3 - L'effet indésirable

I - 3 - 1 - Nature de l'atteinte

Sur les 100 cas rapportés, 69 étaient limités à la tendinite et 31 ont abouti à une rupture, dont 17 sont survenues dès le début du traitement.

I - 3 - 2 - Localisation de l'atteinte

La localisation préférentielle est le tendon d'Achille, avec une atteinte bilatérale dans environ un cas sur deux.

Mais d'autres tendons sont également atteints :

- le tendon du long biceps : dans 3 cas
- le tendon extenseur du pouce : dans 1 cas.

I - 3 - 3 - Le délai d'apparition

Le temps moyen entre le début du traitement et le début des symptômes est de 13 jours.(1 à 90 jours)

Dans 7 cas, l'effet indésirable est apparu tout de suite (entre 1 et 2 jours).

Dans 14 cas, les troubles tendineux sont survenus après que le traitement ait été arrêté.

I - 3 - 4 - Les signes cliniques

La tendinite est caractérisée par une douleur soudaine bilatérale ou unilatérale, dans la zone du tendon, avec quelques fois un oedème local, entraînant une impotence fonctionnelle.

La rupture est souvent précédée d'une tendinite et est généralement provoquée par une très faible contrainte élastique, mais dans certains cas elle est apparue sans signe annonciateur.

Les résultats radiologiques sont semblables à ceux observés pour d'autres tendinites.

I - 3 - 5 - L'évolution

| Evolution | Tendinite | | Rupture du tendon | |
|--------------------------|-----------|----|-------------------|----|
| | Nb | % | Nb | % |
| Favorable | 52 | 75 | 15 | 48 |
| Persistance après 2 mois | 8 | 11 | 5 | 16 |
| Inconnue | 9 | 13 | 11 | 35 |

L'évolution est favorable pour 75 % des tendinites et 48 % des ruptures, avec guérison après 4 à 180 jours, mais le plus souvent entre 30 et 60 jours.

Dans 13 cas, les symptômes ont persisté pendant plus de 2 mois avec incapacité fonctionnelle et une douleur locale.

7 cas de ruptures ont subi un traitement chirurgical.

I - 3 - 6 - Imputabilité

La méthode française d'imputabilité a été employée.(11)

La chronologie et la sémiologie ont servi à déterminer l'imputabilité : I2 pour une grande majorité des dossiers, ce qui correspond à un lien de causalité relativement solide.

Aucune réintroduction n'a été effectuée.

II - CAS OBSERVES DANS LA LITTERATURE

33 cas de tendinopathies ont été sélectionnés dans la littérature de 1988 à 1994, incluant le premier cas décrit en 1983.

Les caractéristiques concernant les patients, les traitements utilisés et les atteintes tendineuses survenues, sont rapportées sous forme de tableaux pour chaque cas, afin d'en faciliter l'étude comparative.

L'analyse de ces cas, associée aux résultats de l'enquête de pharmacovigilance menée, permettra d'essayer de définir le profil de cet effet indésirable.

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|---|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| I | (9) | M | 56 ans | Transplanté rénal avec traitement immunosuppresseur | Infection urinaire à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|--------------|----------------|-----|---------|
| D.C.I | Posologie | V A | Durée |
| Norfloxacine | 800mg / j | vo | 5 jours |
| | puis 400mg / j | | 5 jours |
| | puis 200mg / j | | 4 mois |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|-------------------------|---------------------|----------------------------------|---|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 13 au cours du traitement | Amélioration en 3 semaines quand la dose est réduite à 200mg / j. | Lors d'un épisode de pyélonéphrite: norfloxacine à 800mg / j. A J 3, réapparition des symptômes qui régressent lors d'une réduction de dose à 200mg / j |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------------|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| II | (9) | M | 34 ans | Transplanté rénal | Infection urinaire à <i>Serratia liquefaciens</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|------------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Norfloxacin | 800mg / j | vo | 9 jours |
| | 400mg / j | vo | 5 jours |
| | 800mg / j | vo | 13 jours |
| | 400 mg / j | vo | 4 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Ténosynovite bilatérale | Tendon fléchisseur des doigts | à J 31 au cours du traitement | Régression spontanée en 48 H à l'arrêt du traitement |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|--|--|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| III | (49) | M | 67 ans | - HTA traitée - Maladie obstructive chronique des voies respiratoires | Infection respiratoire aiguë à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|----------------|------------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ciprofloxacine | 1500mg / j | vo | 7 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-------------------------|------------------|------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Ténosynovite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 3 au cours du traitement | Complète résolution en 6 semaines à l'arrêt du traitement |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------|-------------------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| IV | (38) | M | 68 ans | ? | Spondylodiscite à Colibacille |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|------------|-----|--------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800 mg / j | vo | 2 mois |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|--|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| - Tendinite bilatérale - Arthropathie | Tendon d'Achille Chevilles | à 2 mois au cours du traitement | malgré l'arrêt du traitement: - Rupture du tendon d'Achille gauche - Guérison à droite en 2 mois | Chirurgie: Plastie tendineuse à droite |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-----------------------------------|--------------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| V | (28) | M | 68 ans | Asthme traité par corticothérapie | Pneumopathie infectieuse |

| MÉDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 9 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|----------------------|------------------|------------------------------|--|---------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 5 au cours du traitement | malgré l'arrêt du traitement: Rupture bilatérale à J 17 | Botte plâtrée |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------------------------|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| VI | (28) | M | 64 ans | HTA traitée par bêtabloquants | Infection post-traumatique du majeur droit avec un tableau septicémique |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 50 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|----------------------|------------------|-------------------------------|--|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 15 au cours du traitement | - Rupture du tendon d'Achille gauche à J 90 - Persistance des signes à droite | Chirurgie: Plastie tendineuse à gauche, à J 120 |

| CAS | | MALADE | | | |
|------------|---------------|---------------|------------|--------------------|---------------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| VII | (56) | M | 86 ans | ? | Infection urinaire |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------------|------------------|------------|--------------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ofloxacin | 400mg / j | vo | 7 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------------|----------------------------|--|-------------------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille gauche | au cours des derniers jours de traitement | Régression lente: plus de 2 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|---|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| VIII | (53) | M | 60 ans | Adénocarcinome prostatique traité par radiothérapie | Abcès péri-urétral à <i>Staphylococcus aureus</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 7 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|-----------------------|-------------------------|------------------------------|---|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille gauche | à J 7 au cours du traitement | Malgré l'arrêt du traitement: Rupture du tendon gauche | Botte plâtrée en équin, mais cicatrisation incomplète en 6 semaines |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| IX | (52) | M | 62 ans | Myélome | Septicémie à <i>Salmonella enteritidis</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|--------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | ? | 1 mois |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|----------------------|------------------|----------------------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 30 au cours du traitement | Rupture bilatérale à J 60 malgré l'arrêt du traitement |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|-----|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| X | (52) | F | ? | ? | Phlegmon du cou |

| MEDICAMENT | | | |
|------------|------------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacin | 1200mg / j | ? | 4 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|------------------------|------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille droit | à J 4 au cours du traitement | Guérison encore incomplète après 15 jours |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|--|--|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XI | (18) | M | 78 ans | Périartérite noueuse traitée par corticothérapie | Infection urinaire à <i>Proteus mirabilis</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|--------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Norfloxacine | 800mg / j | vo | 3 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|----------------------|------------------|---|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | quelques heures après la première prise | à J 3 au cours du traitement: - Rupture complète à droite - Rupture partielle à gauche |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|--|--|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XII | (18) | M | 67 ans | - Insuffisance coronarienne - Artérite chronique des membres inférieurs | Infection urinaire à <i>Escherichia coli</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|--------------|-----------|-----|-------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Norfloxacine | 800mg / j | vo | ? |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------------------|--|------------------------------|------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Traitement |
| Rupture tendineuse unilatérale | Tendon du long extenseur du pouce gauche | à J 4 au cours du traitement | Chirurgie |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XIII | (14) | M | 61 ans | ? | Prostatite aiguë |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 10 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|----------------------|------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 4 au cours du traitement | Guérison sans séquelles en 2 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XIV | (14) | M | 58 ans | ? | Prostatite aiguë |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 42 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------------------|------------------|-------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite nodulaire bilatérale | Tendon d'Achille | à J 30 au cours du traitement | Guérison sans séquelle en 3 jours après l'arrêt du traitement |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|---|--|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XV | (63) | M | 33 ans | Insuffisance rénale chronique traitée par dialyse | Infection intra-abdominale à <i>Klebsiella oxytoca</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|----------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ciprofloxacine | 500mg / j | vo | 4 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|----------------------|------------------|------------------------------|--------------------------|---------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 4 au cours du traitement | Rupture bilatérale à J 7 | Botte plâtrée |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XVI | (20) | F | 81 ans | ? | ? |

| MEDICAMENT | | | |
|----------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ciprofloxacine | 1g / j | ? | 6 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|------------------|---|--------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille | à J 15 soit 9 jours après l'arrêt du traitement | Guérison en 2 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XVII | (20) | F | 65 ans | ? | ? |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|-------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | ? | ? |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|------------------|--------------------|-----------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille | à J 10 | ? |

| CAS | | MALADE | | | |
|-------|--------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XVIII | (20) | M | 77 ans | ? | ? |

| MÉDICAMENT | | | |
|------------|-----------|-----|-------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacin | 800mg / j | ? | ? |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|----------------------|------------------|--------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 5 | Amélioration en 15 jours à gauche, plus longue à droite |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XIX | (57) | M | 49 ans | ? | Infection urinaire |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 2 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|-------------------------|------------------|---|---|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| - Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille | En 24 heures après le début du traitement | Rupture à J 8, soit 6 jours après l'arrêt du traitement | L'immobilisation plâtrée permet la guérison en 6 semaines |
| - Arthropathie | Chevilles | | | |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------|--------------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XX | (57) | M | 75 ans | ? | Prophylaxie de chirurgie |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | ? | 2 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|------------------|---|------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille | En 24 heures après le début du traitement | Guérison en 3 semaines |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|--|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXI | (57) | F | 40 ans | Lupus Erythémateux Systémique traité par corticothérapie | Infection urinaire |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 2 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|-------------------------|------------------|---------------------------------|--|---------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 2 au cours du traitement | - Rupture du tendon droit à J90 - Guérison à gauche en 3 mois | Immobilisation plâtrée |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|---|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXII | (57) | M | 67 ans | -Asthme traité par corticothérapie -Arythmie cardiaque | Bronchite |

| MEDICAMENT | | | |
|------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ofloxacin | 400mg / j | ? | 15 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|----------------------|------------------|------------------------------|--------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 8 au cours du traitement | Guérison en 2 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|-------|--------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXIII | (57) | M | 70 ans | ? | Infection ORL |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 400mg / j | vo | 8 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|------------------|------------------------------|--------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille | à J 5 au cours du traitement | Guérison en 1 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|------------|--|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédent | Pathologie traitée |
| XXIV | (16) | M | 45 ans | ? | Spondylarthrite et cervicalgies fébriles |

| MEDICAMENT | | | |
|----------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ciprofloxacine | 1g/j | ? | 8 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|--|-------------------------|---|-------------------------------|--------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Traitement | Evolution |
| Rupture tendineuse partielle unilatérale | Tendon d'Achille gauche | à J 23, soit 15 jours après l'arrêt du traitement | Immobilisation par talonnette | Guérison en 2 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|-------------|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXV | (15) | M | 57 ans | ? | Arthrite septique de la hanche à <i>Staphylococcus aureus</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 28 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Rupture tendineuse | Tendon de la Coiffe des rotateurs | à J 28 au cours du traitement | Favorable en 1 mois avec: repos, antalgiques et physiothérapie locale |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|----------------------------------|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXVI | (15) | M | 61 ans | Insuffisance rénale chronique | Arthrite septique du genou à <i>Staphylococcus aureus</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 25 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Rupture tendineuse | Tendon de la Coiffe des rotateurs | à J 25 au cours du traitement | Favorable en 1 mois avec: repos, antalgiques et physiothérapie locale |

| CAS | | MALADE | | | |
|-------|--------|--------|-----|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXVII | (25) | F | ? | ? | Infection urinaire |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 400mg / j | vo | 1 prise |

| EFFET INDESIRABLE | | |
|---|-------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition |
| Rupture tendineuse partielle longitudinales des fibres partielles | Tendon d'Achille gauche | En 48 H après le début du traitement |

| CAS | | MALADE | | | |
|--------|--------|--------|-----|-------------|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXVIII | (25) | F | ? | ? | Pyélonéphrite |

| MÉDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | ? | ? | 9 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|----------------------------|--------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille gauche | ? | Persistance des signes après 2 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|--|--|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXIX | (47) | M | 47 ans | Transplanté rénal sous corticothérapie et traitement immunosuppresseur | Infection urinaire à <i>Enterobacter cloacae</i> |

| MEDICAMENT | | | |
|----------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ciprofloxacine | 1g/j | ? | 13 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|----------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 13 au cours du traitement | Pré-rupture tendineuse à droite | L'immobilisation plâtrée permet une évolution favorable en 1 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|--------|--------|--------|--|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXX | (37) | M | 85 ans | Polymyalgies traitées par corticothérapie | Infection urinaire |

| MEDICAMENT | | | |
|------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Enoxacine | 400mg / J | vo | 7 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|-------------------------|------------------|---------------------------------|--|--------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution | Traitement |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 7 au cours du traitement | - Rupture complète à droite à J 19 (3 cm au dessus du calcanéum) - Guérison à gauche | Appareillage à droite |

| CAS | | MALADE | | | |
|------|--------|--------|--------|--|--------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXXI | (31) | M | 46 ans | - Diabète équilibré - HTA et insuffisance coronarienne traitées | Prostatite aiguë |

| MEDICAMENT | | | |
|--------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Norfloxacine | 800mg / j | vo | 6 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Rupture tendineuse | Tendon du long biceps | à J 6 au cours du traitement | Récupération fonctionnelle après traitement anti-inflammatoire local et général |

| CAS | | MALADE | | | |
|-------|--------|--------|--------|-------------|---|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXXII | (34) | F | 86 ans | ? | Infection urinaire basse à Colibacille |

| MEDICAMENT | | | |
|------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ofloxacin | 800mg / j | vo | 3 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille gauche | à J 3 au cours du traitement | Guérison sans complications en 2 mois |

| CAS | | MALADE | | | |
|--------|--------|--------|--------|-------------|----------------------|
| N° | Source | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| XXXIII | (5) | M | 62 ans | ? | Infection pulmonaire |

| MEDICAMENT | | | |
|--------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| non précisée | ? | ? | 10 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | | |
|-----------------------|------------------------|-------------------------------|---|---|
| Nature | Localisation | Délat d'apparition | Traitement | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille droit | à J 10 au cours du traitement | - AINS par voie générale pendant 15 jours - Séances de mésothérapie: AI + Lidocaïne 2% | Régression des douleurs en 6 séances mais le tendon reste épaissi |

II - 1 - Les patients

L'âge moyen des patients est de 62,5 ans (38 - 86 ans), dans une proportion de 3,7 hommes concernés pour 1 femme.

Dans 3 cas, l'âge n'est pas précisé.

| | NOMBRE | AGE MOYEN |
|-----------------|---------------|------------------|
| PATIENTS | 33 | 62,5 ans |
| HOMMES | 26 | 61,5 ans |
| FEMMES | 7 | 68 ans |

6 sur les 33 patients ont reçu des corticoïdes.

5 sur les 33 patients sont insuffisants rénaux.

II - 2 - Le traitement antibiotique

Les 33 cas sont attribués à la ciprofloxacine, l'énoxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine.

| D.C.I. | NOMBRE |
|----------------|---------------|
| Ciprofloxacine | 5 |
| Enoxacine | 1 |
| Norfloxacine | 5 |
| Ofloxacine | 3 |
| Péfloxacine | 18 |
| Non précisée | 1 |

La posologie moyenne est de deux comprimés par jour, pour une durée moyenne de 14,8 jours. Mais pour une grande majorité des cas, le traitement est prescrit pour une semaine.

Un cas concerne un traitement minute de une prise de péfloxacine pour une infection urinaire.(XXX)

Le traitement antibiotique a été prescrit dans des indications très variées.

II - 3 - L'effet indésirable

II - 3 - 1 - Nature de l'atteinte

Sur les 33 cas recensés, 16 se sont limités à une tendinite et 17 ont abouti à une rupture du tendon, dont 6 survenues dès le début du traitement.

Dans deux cas de tendinites, ayant évolué défavorablement vers une rupture, l'atteinte était associée à une arthrite des chevilles.(IV et XIX)

II - 3 - 2 - Localisation de l'atteinte

La localisation préférentielle est le tendon d'Achille : unilatérale dans 13 cas et bilatérale dans 15 cas.

Dans 5 cas, l'atteinte concerne d'autres tendons :

- le tendon extenseur du pouce : 1 cas (XII)
- le tendon fléchisseur des doigts : 1 cas (II)
- le tendon du long biceps : 1 cas (XXXI)
- le tendon de la coiffe des rotateurs de l'épaule : 2 cas (XXV et XXVI)

II - 3 - 3 - Le délai d'apparition

Le temps moyen entre l'instauration du traitement et le début des symptômes est de 12 jours (1 - 60 jours).

Dans 5 cas, l'effet indésirable est apparu tout de suite (entre 1 et 2 jours).

Dans 4 cas, les troubles tendineux sont survenus après l'arrêt du traitement (1; 8; 9 et 15 jours après).

II - 3 - 4 - Les signes cliniques

La douleur est d'apparition soudaine, sans aucune notion de traumatisme. Dans un cas, la tendinite survient chez un patient alité.

Elle peut être très intense et se situe dans la région du tendon (unilatérale ou bilatérale), entraînant une impotence fonctionnelle : difficultés à la marche et à la montée des escaliers.

Elle est souvent associée à un oedème local et dans deux cas, l'importance de la tuméfaction et l'irradiation des douleurs dans le mollet ont conduit au diagnostic de phlébite, rapidement écarté par un examen Echo-Doppler veineux.

A l'examen clinique, on retrouve un tendon épaissi et douloureux à la palpation. La flexion plantaire est presque impossible.

Dans 6 cas, la rupture est apparue sans signe avant-coureur.

Mais dans 17 cas, elle débute par une tendinite et apparaît à la reprise de l'appui. Le patient XV présentant une tendinite d'Achille bilatérale, ressent lors de la descente de sa voiture, un claquement dans les deux tendons associé à une violente douleur. Un aspect en coup de hache sur le trajet des deux tendons confirme le diagnostic de rupture bilatérale.

II - 3 - 5 - Les examens complémentaires

En radiographie standard, les structures osseuses sont normales.

Les résultats biologiques sont normaux, il n'y a pas de syndrome inflammatoire et les taux d'uricémie ne sont pas modifiés.

Les ponctions articulaires sont stériles.

L'échographie a montré un épaississement du tendon avec une augmentation du diamètre et un épanchement périphérique à l'intérieur de la gaine protectrice.

L'échographie et l'IRM ont confirmé le diagnostic de rupture.

II - 3 - 6 - L'évolution

| | Tendinite | | Rupture | |
|---------------------------------|-----------|------|---------|------|
| | Nb | % | Nb | % |
| Favorable | 13 | 81 | 9 | 53 |
| Persistance des signes > 2 mois | 2 | 12,5 | 4 | 23,5 |
| Inconnue | 1 | 6,5 | 4 | 23,5 |

Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable.

La guérison se fait en moyenne en 1 à 2 mois de repos à l'arrêt du traitement.

Dans 6 cas, la douleur et la gêne fonctionnelle ont persisté au delà de 2 mois.

Sur les 17 cas de rupture, 8 ont été appareillées soit par une talonnette, soit par une botte plâtrée en équin, et 3 ont subi un traitement chirurgical.

III - DEFINITION DU PROFIL DE L'EFFET INDESIRABLE

III - 1 - Fréquence

L'ensemble des données actuellement publiées ne permet certainement pas d'apprécier la fréquence réelle d'apparition des manifestations tendineuses, imputables aux fluoroquinolones.

Elles sont en effet de description récente, et toutes n'ont sans doute pas été reconnues et rapportées.

Il semble que ces effets indésirables soient plus fréquemment décrits durant les quatre dernières années, peut-être aussi en raison d'une prescription plus large de ces composés.

III - 2 - Le patient et les facteurs favorisants

Le risque semble plus important chez les hommes, âgés de plus de 60 ans.

Les corticoïdes sont connus pour leur action de fragilisation des fibres des tendons.

Or, dans l'enquête nationale de pharmacovigilance et dans les publications, respectivement : 17 cas sur 100 et 6 cas sur 33, ont reçu une corticothérapie, associée au traitement antibiotique.

La corticothérapie peut donc avoir un rôle favorisant, dans la survenue des atteintes tendineuses.

Dans la littérature, 5 patients souffraient d'insuffisance rénale chronique, au moment de l'instauration du traitement antibiotique.

Sur les 5 patients, 3 avaient subi une transplantation rénale et la motivation de l'antibiothérapie était la survenue d'une infection urinaire. L'infection bactérienne, et surtout urinaire, est fréquente chez le transplanté rénal, et les fluoroquinolones constituent un traitement de choix, en raison de l'excellente diffusion urinaire.

Chez les 3 patients transplantés, l'atteinte était limitée à la tendinite, pour les 2 autres patients, l'évolution s'est faite vers la rupture.

Les ruptures tendineuses spontanées sont des complications connues de l'insuffisance rénale chronique au stade ultime, traitée par dialyse ou par transplantation :

- chez le dialysé, l'hyperparathyroïdie secondaire est le principal facteur en cause, mais le rôle de l'acidose métabolique et d'anomalies acquises du collagène a été suggéré.

- chez le transplanté, cet accident est plus rare. Il est favorisé par la corticothérapie massive et prolongée utilisée, associée au degré d'hyperparathyroïdisme secondaire existant avant la transplantation. (46)

Donc l'insuffisance rénale chronique constitue un terrain de prédisposition à la survenue de tendinopathies.

La non uniformité des pathologies traitées semble exclure la responsabilité d'une infection particulière dans l'apparition des atteintes tendineuses.

III - 3 - Le traitement antibiotique

Tous les dérivés de la classe sont mis en cause, puisque des cas sont rapportés pour chacun d'entre eux : la ciprofloxacine, l'énoxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine.

La loméfloxacine et la sparfloxacine n'étant commercialisées qu'en 1995, cela explique certainement qu'aucun cas ne leur soit attribué.

Il est difficile d'évaluer la fréquence d'apparition des troubles tendineux pour chaque dérivé.

La péfloxacine semble être la plus fréquemment à l'origine des atteintes décrites, mais c'est sans doute aussi la plus utilisée, étant la première apparue sur le marché, de telle sorte qu'il existe un biais certain d'appréciation.

Il ne semble pas exister de « hiérarchie » des dérivés, dans le degré de gravité de ces atteintes tendineuses.

Le traitement antibiotique est prescrit à des posologies standard, de deux comprimés par jour. La durée du traitement est variable, mais adaptée à la gravité de l'infection.

Cependant, chez des personnes d'un âge avancé ou souffrant d'insuffisance rénale, les taux de fluoroquinolones ont pu excéder les marges thérapeutiques, en raison d'une prescription sans adaptation posologique.

En effet, sur les 33 cas recueillis dans la littérature, 5 sont insuffisants rénaux et 13 ont plus de 65 ans dont 6 plus de 77 ans.

Dans le cas I, le patient traité par 800mg par jour de norfloxacine, se plaint de douleurs dans les deux tendons d'Achille, douleurs qui disparaissent lorsque la dose est diminuée à 200 mg par jour. A la suite d'un nouvel épisode infectieux, on réinstaure une posologie de 800mg par jour, et les symptômes réapparaissent après trois jours. Ils régresseront spontanément dès réduction de la dose.

Toutefois, ce cas isolé ne permet pas de conclure que l'apparition des manifestations soit corrélée à la dose utilisée.

Le délai d'apparition de l'effet indésirable est variable. les symptômes se manifestent en moyenne, une dizaine de jours après l'instauration du traitement.

Mais le tableau clinique peut également se constituer quelques heures après la première prise.

Certaines fois, l'atteinte ne se déclare qu'après l'arrêt de l'antibiotique.

On ne retrouve pas de corrélation entre la durée du traitement et la gravité de l'atteinte.

III - 4 - Les aspects cliniques

Le tableau clinique se caractérise par l'apparition d'une douleur soudaine, souvent intense, dans la région du tendon.

Elle est souvent associée à un oedème local et il en résulte une impotence fonctionnelle, entravant la marche et la montée des escaliers.

Le tendon est épaissi et douloureux à la palpation. La flexion plantaire devient impossible.

Les différentes atteintes rencontrées sont :

- les ténosynovites, signes d'une inflammation de la gaine synoviale du tendon.
- les tendinites nodulaires qui correspondent à des foyers cicatriciels de ruptures partielles.
- les ruptures partielles ou totales, qui peuvent survenir sans signe avant-coureur et sans phase de douleur préalable.

Le tendon d'Achille est la cible privilégiée, avec une atteinte bilatérale une fois sur deux.

Plus rarement, d'autres tendons peuvent être touchés.

La localisation préférentielle au niveau du tendon d'Achille évoque l'intervention de contraintes mécaniques. Il est peut-être plus particulièrement sensible, par son rôle porteur.

III - 5 - Evolution et traitement

L'évolution est plus ou moins longue mais, favorable dans la majorité des cas. Cependant, elle peut être imprévisible.

Les signes peuvent persister alors même que l'antibiothérapie est arrêtée, incitant à la prudence lors de la reprise de l'appui. En effet, le tableau peut évoluer vers la rupture : un aspect en coup de hache sur le trajet du tendon, associé à une violente douleur confirmeront le diagnostic.

La rupture est souvent précédée d'une tendinite, mais elle peut également se constituer dès le début et ceci sans aucune notion de traumatisme.

Le traitement se fera alors :

- soit par l'immobilisation plâtrée du pied, en équin, conservant sa liberté au genou,
- soit par recours à la chirurgie orthopédique pour une plastie tendineuse.

Donc si une tendinite d'Achille se déclare, en plus de stopper la thérapeutique antibiotique, il semble prudent de conseiller un repos strict, associé à une mise en décharge des membres inférieurs, par un appareillage orthopédique (talonnettes) bilatérale même en cas d'atteinte unilatérale, et par l'utilisation de cannes anglaises. Cela afin de prévenir les risques de rupture.

L'adjonction d'un traitement général médicamenteux par des antalgiques et des AINS, ou d'un traitement local par physiothérapie, apporte très certainement un confort aux patients, mais ne semble pas permettre une guérison plus rapide.

III - 6 - Les examens complémentaires

III - 6 - 1 - La biologie

On note l'absence d'anomalies, en effet il n'existe aucun signe biologique de syndrome inflammatoire.

Les ponctions de liquide articulaire sont stériles.

III - 6 - 2 - L'imagerie médicale

Le diagnostic par l'examen clinique ne pose habituellement pas de problèmes, rendant le recours à l'imagerie non indispensable.

La douleur est le signe d'appel constant des tendinites. On aura noté une boiterie à la marche, puis on orientera la recherche sur :

- une localisation particulièrement douloureuse sur le trajet tendineux,
- une existence de signes inflammatoires : chaleur ou oedème,
- une différence de consistance du tendon : épaisseur ou dureté.

Les radiographies standard ont surtout pour intérêt d'éliminer une affection osseuse ou articulaire.

Cependant, certains tendons, tel le tendon d'Achille, s'individualisent bien grâce aux amas graisseux qui les entourent.

On peut voir également des signes indirects, tels que la classique ascension de la tête humérale au cours des lésions de la coiffe des rotateurs.

L'arthrographie peut opacifier les gaines synoviales. Elle met en évidence des ruptures tendineuses s'accompagnant d'une déchirure de la capsule (coiffe des rotateurs de l'épaule).

L'échographie permet de confirmer les données cliniques ou radiologiques.
(Figures 1 et 2)

Elle montre :

- un épaississement tendineux bien appréciable par rapport au membre opposé,
- un aspect hypoéchogène qui correspond à la réaction inflammatoire, secondaire à la souffrance tendineuse,
- un aspect hyperéchogène qui traduit l'existence d'un processus cicatriciel.

L'IRM, quant à elle, est justifiée pour apprécier les modifications tendineuses.
(Figures 3 et 4)

Elle permet :

- l'identification de l'emplacement exact, du degré et de l'étendue de l'atteinte,
- la détection de l'épaississement du tendon suggérant une réaction inflammatoire locale, mais également des altérations de structure (oedème, nécrose), et d'en apprécier la gravité : qu'elles soient intra ou péri-tendineuses, longitudinales ou transversales.

Une étude a été menée par Gillet et coll. sur 9 patients présentant une tendinite d'Achille pendant un traitement par fluoroquinolones. Les tendons ont été examinés par IRM. La manifestation la plus fréquente était la présence de signaux anormaux intratendineux : longitudinaux ou transversaux. (29)

- le dépistage précoce des lésions, même en l'absence de manifestations cliniques, permettant ainsi d'instaurer rapidement un traitement orthopédique adapté afin d'éviter le risque de rupture.

Celui-ci est plus important si les anomalies de signal sont dans le sens transversal et atteignent les bords externes du tendon. (29)

Donc l'IRM représente un apport essentiel, aussi bien pour le diagnostic et le suivi de ces tendinites iatrogènes, grâce à une classification possible de la gravité des lésions; que pour la prévention de complications ultérieures. (25)(41)

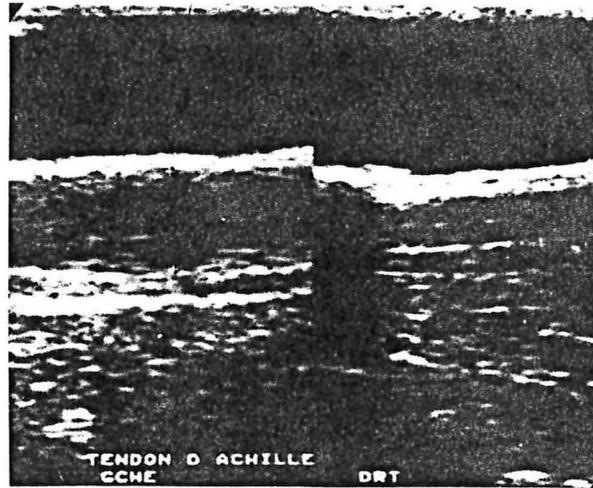


Figure 1. Echographie des tendons d'Achille.

A gauche: augmentation du diamètre du tendon avec épanchement périphérique, à l'intérieur de la gaine.

A droite: aspect normal du tendon.

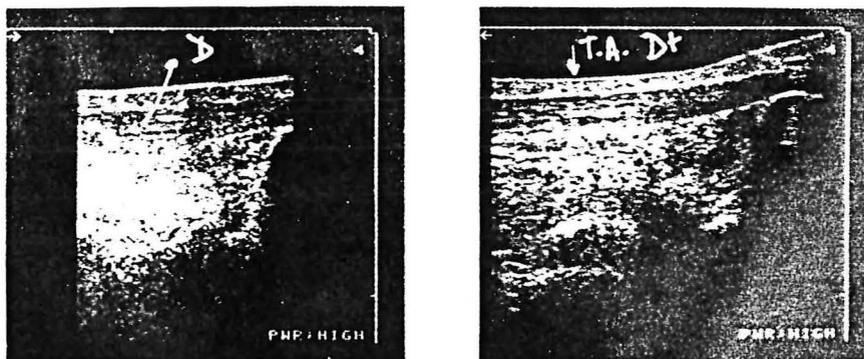


Figure 2. Echographie des tendons d'Achille

A gauche: tendinite. A droite : aspect normal.



Figure 3. IRM : Tendinite nodulaire d'Achille

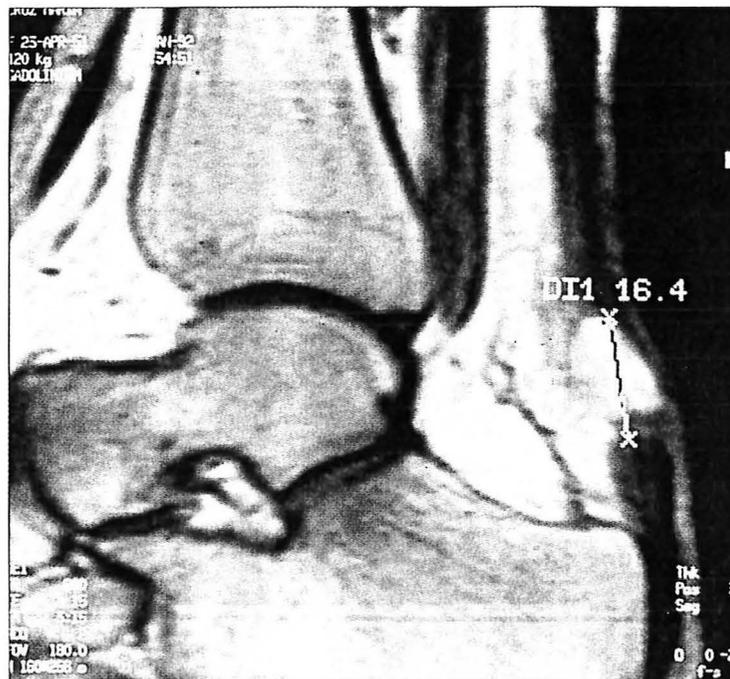


Figure 4. IRM : Rupture du tendon d'Achille

III - 7 - L'imputabilité des fluoroquinolones

Les arguments qui plaident en faveur de la responsabilité sont :

- le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet :

Le délai d'apparition est variable : de quelques heures après la première prise, jusqu'à quelques semaines de traitement, voire après l'arrêt de celui-ci.

Cependant d'un point de vue chronologique, l'atteinte tendineuse survient après l'instauration du traitement et le plus souvent au cours de ce dernier.

- la résolution des signes cliniques à l'arrêt du traitement :

En effet, dans la majorité des cas, l'évolution est favorable après l'arrêt de l'antibiotique, associé à la mise au repos du tendon concerné. L'amélioration est plus ou moins longue, mais la guérison se fait en moyenne entre 1 et 2 mois.

Dans certains cas de ruptures, l'évolution n'est pas concluante puisque elle est masquée par l'intervention chirurgicale.

- l'absence d'autre prise médicamenteuse :

Même si dans certaines observations, une corticothérapie a pu favoriser la survenue de la tendinopathie, dans les autres cas, aucune prise médicamenteuse pouvant être en cause, n'était associée au traitement antibiotique.

- l'absence d'autre étiologie :

Aucune notion de traumatisme antérieur, ayant pu fragiliser le tendon, n'est mentionnée.

Une faible contrainte mécanique peut être en cause lors de la reprise de l'appui, cependant une tendinite s'est déclarée chez un patient alité, sans notion d'effort préalable.

L'existence d'une insuffisance rénale chronique peut être responsable de la survenue d'une rupture tendineuse.

Cependant, plusieurs cas de rupture ont été rapportés dans les suites d'un traitement par fluoroquinolone, chez des patients ayant une fonction rénale normale.

Une étude a été menée par Leray et coll. (46), portant sur le rôle des fluoroquinolones dans les ruptures du tendon d'Achille après transplantation rénale. Les résultats rapportent une incidence des ruptures, de 0,6% dans le groupe de transplantés ne recevant pas de fluoroquinolone, contre 15,6% dans le groupe de transplantés traités par cette classe d'antibiotiques.

Ces résultats démontrent la toxicité tendineuse des fluoroquinolones chez les transplantés rénaux.

- la réadministration du médicament suspecté est positive, l'événement récidive :

Aucune réadministration n'a été faite, le plus souvent pour des raisons d'éthique.

De plus, l'existence après guérison, d'une fragilité du tendon atteint n'est pas documentée. Par précaution, toute nouvelle prescription d'un dérivé de la classe doit être évitée.

III - 8 - Mécanisme

Le tendon est constitué à la fois d'une substance fondamentale protéique et mucopolysaccharidique visqueuse, et de fibres collagènes et élastiques groupées en faisceaux : l'ensemble étant contenu dans une gaine de protection.

Il est le trait d'union entre une structure rigide (l'os) et une structure très extensible (le muscle).

Il bénéficie d'une innervation riche, contrairement à la vascularisation qui est hétérogène.

La pathologie tendineuse commune est d'origine micro-traumatique, plus rarement, elle peut être d'origine infectieuse, inflammatoire, métabolique ou tumorale.

Dans la vie courante, en dehors de circonstances extrêmes, le tendon n'est pas soumis à des forces, supérieures au quart de celles nécessaires pour provoquer sa rupture.

La cause des pathologies tendineuses, en dehors d'un traumatisme violent, est la conjonction de plusieurs facteurs :

- le vieillissement, qui est à l'origine de modifications biomécaniques et biologiques du tendon, entraînant : une perte d'élasticité, une fragilisation des structures et l'apparition de petits foyers de dégénérescence.

- les multiples micro-traumatismes répétés de la vie courante, professionnelle et sportive, vont entraîner la formation de foyers inflammatoires et de micro-ruptures. Ces traumatismes tendineux itératifs peuvent aboutir à la rupture du tendon.

- l'hypovascularisation dans la partie moyenne du tendon peut expliquer la localisation préférentielle des ruptures sur cette zone plus fragile.

Le mécanisme de la toxicité tendineuse des fluoroquinolones reste mal connu. Cependant, deux observations de rupture ayant nécessité une intervention chirurgicale, rapportent les résultats des prélèvements effectués :

- La rupture est complète, franche, sous une gaine presque intacte.

On retrouve d'une part des éléments liés à la rupture avec présence d'un matériel fibrineux et une réaction inflammatoire cicatricielle sous forme de vaisseaux entourés de cellules inflammatoires.

Et d'autre part, une modification du tissu tendineux, c'est à dire, une altération des fibres avec un oedème comportant par endroits quelques aspects évocateurs de dégénérescence mucoïde.

- A l'ouverture de la gaine du tendon, les deux extrémités au niveau de la rupture, ont un aspect effiloché et nécrotique.

On note d'importantes lésions dégénératives, de nombreuses fissurations et un oedème interstitiel sans infiltrat cellulaire;

Le tendon est le siège d'une nécrose par ischémie avec des éléments de néovascularisation.(Figure 5)

Certains auteurs, sur la base des données histologiques et chirurgicales ont évoqué l'hypothèse d'une toxicité directe des fluoroquinolones à l'encontre des fibres de collagène, associée à un phénomène vasculaire.

La rupture n'est pas liée à une atteinte inflammatoire mais à un phénomène ischémique, aboutissant à la nécrose du tendon.



Figure 5. Aspect anatomopathologique du tendon d'Achille:
absence d'infiltrat inflammatoire et nécrose ischémique.

Les lésions sont non spécifiques, elles sont observées pour des ruptures banales.

Cependant un phénomène a pu être observé lors d'une intervention chirurgicale de transplantation tendineuse : le fragment du tendon court péronier latéral transplanté était le siège des mêmes anomalies, bien qu'asymptomatiques.

Ainsi, l'existence d'altérations similaires sur le tendon adjacent sain, plaide en faveur d'une toxicité tendineuse imputable à l'antibiotique.

L'hypothèse d'un mécanisme d'agression oxydative d'origine cellulaire a également été soulevée, cependant la survenue précoce de l'atteinte dans certains cas (parfois quelques heures après la première prise), rend peu probable ce mécanisme.

Ainsi, l'apparition d'une atteinte tendineuse, au cours d'un traitement par fluoroquinolones, sans aucune notion de traumatisme évidente, associée à la découverte d'anomalies similaires sur des tendons asymptomatiques, est en faveur de la responsabilité de cette classe médicamenteuse.

Cependant, on peut aussi évoquer la participation d'autres facteurs associés dans la genèse de cette complication, le risque pouvant dépendre aussi du terrain sur lequel le médicament est prescrit.

En effet, on a vu que : un âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale chronique ou une corticothérapie étaient des facteurs favorisants.

De plus, l'atteinte préférentielle du tendon d'Achille suggère la participation d'un facteur mécanique.

La précocité, dans certains cas, pourrait s'expliquer par l'existence de lésions microscopiques infra-cliniques.

Donc, la survenue d'une rupture tendineuse, pourrait s'expliquer par une toxicité des fluoroquinolones sur un tendon déjà fragilisé, en raison d'un vieillissement des structures et d'un mauvais terrain vasculaire.

Mais ce ne sont que des facteurs favorisants, puisque des éléments sont en faveur d'une toxicité directe de ces composés. Toutefois, elle n'a pas encore été montrée expérimentalement.

Chez l'animal, l'observation de perturbations au niveau du cartilage et d'une raréfaction du collagène ont conduit à contre-indiquer l'utilisation des fluoroquinolones, chez l'enfant en période de croissance et chez la femme enceinte.

Est-ce que une dégradation similaire pourrait provoquer chez l'homme l'apparition d'une rupture tendineuse ?

De plus amples études sont nécessaires pour comprendre le mécanisme de cette toxicité.

PARTIE D

A PROPOS DE 10 OBSERVATIONS

DU CRPV DE GRENOBLE

I - LES OBSERVATIONS

Les observations recensées au CRPV de Grenoble sont au nombre de 10.

Leur recherche s'est effectuée sur ordinateur, par l'introduction des mots clés : « tendinite » et « troubles tendineux », associés aux différents dérivés de la classe des fluoroquinolones.

Sous le terme « troubles tendineux », l'ordinateur a recensé les cas de ruptures.

Sur les 10 observations, 3 ont été faites en 1992 et ont peut-être été incluses dans l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Les 7 autres sont ultérieures, à raison de 5 en 1994 et de 2 en 1995.

Leurs caractéristiques, issues des dossiers de notification du centre, sont présentées sous forme de tableaux, identiques à ceux des revues de la littérature.

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|-------|--------|--------|----------------------------|--------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 1 | 1992 | F | 69 ans | Opération du canal carpien | Arthrite septique |

| MEDICAMENT | | | |
|------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ofloxacin | 400mg / j | vo | 35 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon du triceps droit | à J 30 au cours du traitement | Amélioration après 15 jours de repos. Après 3 mois : Rupture partielle du tendon du biceps droit, lors d'un effort |

| IMPUTABILITE | | |
|--------------|---|---|
| C | S | B |
| 2 | 2 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|------------|--------------|---------------|------------|--------------------|---------------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 2 | 1992 | M | 76 ans | ? | Infection hospitalière |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------------|------------------|------------|--------------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 20 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--|--------------------------------------|------------------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| -Tendinite bilatérale -Déchirure musculaire | Tendon d'Achille Mollet droit | à J 9 au cours du traitement | ? Traitement par AINS et myorelaxants |

| IMPUTABILITE | | |
|---------------------|----------|----------|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|-------|--------|--------|-----------------------|--------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 3 | 1992 | M | 84 ans | Prothèses des hanches | Infection cutanée |

| MEDICAMENT | | | |
|------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacin | 400mg / j | vo | 8 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|---------------------|--------------------------|------------------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Rupture unilatérale | Tendons d'Achille gauche | à J 8 au cours du traitement | Chirurgie à J 13 : Plastie tendineuse |

| IMPUTABILITE | | |
|--------------|---|---|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|------------|--------------|---------------|------------|--------------------|---------------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 4 | 1994 | M | 84 ans | ? | Infection oculaire |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------------|------------------|------------|--------------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ofloxacin | 400mg / j | vo | 12 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------------|---------------------|------------------------------|---|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 6 au cours du traitement | Persistance des signes après 20 jours d'AINS et de physiothérapie |

| IMPUTABILITE | | |
|---------------------|----------|----------|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|-------|--------|--------|----------------------|--------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 5 | 1994 | M | 61 ans | Syndrome néphrotique | ? |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | ? | vo | 2 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Douleur étiquetée tendinite | Crêtes iliaques | à J 2 au cours du traitement | Amélioration en 1 semaine |

| IMPUTABILITE | | |
|--------------|---|---|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|-------|--------|--------|---------------------|---------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 6 | 1994 | F | 67 ans | Cancer utérin opéré | Pyélonéphrite aiguë |

| MEDICAMENT | | | |
|------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Ofloxacine | ? | vo | 20 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|----------------------|------------------|--------------------|--|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | ? | Regression en quelques jours à l'arrêt du traitement |

| IMPUTABILITE | | |
|--------------|---|---|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|-------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 7 | 1994 | F | 31 ans | ? | Infection urinaire |

| MEDICAMENT | | | |
|--------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Norfloxacine | 400mg /j | vo | 3 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------------------------|--------------|--|-----------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| - Tendinite bilatérale - Myalgies | Epaules | à J 2 au cours du traitement, soit dès la deuxième prise | ? |

| IMPUTABILITE | | |
|--------------|---|---|
| C | S | B |
| 1 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|------------|--------------|---------------|------------|--------------------|---------------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 8 | 1994 | F | 52 ans | Professeur de gym | Infection urinaire |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------------|------------------|------------|--------------|
| D.C.I. | Podologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 1 prise |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite | Tendon d'Achille | après la première prise | Persistance des douleurs après 6 mois |

| IMPUTABILITE | | |
|---------------------|----------|----------|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|-------|--------|--------|-------------|---------------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 9 | 1995 | M | 56 ans | ? | Infection post-opératoire |

| MEDICAMENT | | | |
|-------------|-----------|-----|----------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Péfloxacine | 800mg / j | vo | 21 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|-----------------------|------------------------|-------------------------------|-----------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite unilatérale | Tendon d'Achille droit | à J 21 au cours du traitement | ? |

| IMPUTABILITE | | |
|--------------|---|---|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

| CAS | | MALADE | | | |
|-----|-------|--------|--------|-------------|--------------------|
| N° | Année | Sexe | Age | Antécédents | Pathologie traitée |
| 10 | 1995 | M | 32 ans | ? | Pneumopathie |

| MEDICAMENT | | | |
|--------------|-----------|-----|---------|
| D.C.I. | Posologie | V A | Durée |
| Sparfloxacin | 400mg / j | vo | 1 jour |
| | 200mg / j | vo | 5 jours |

| EFFET INDESIRABLE | | | |
|----------------------|------------------|------------------------------|---------------------------|
| Nature | Localisation | Délai d'apparition | Evolution |
| Tendinite bilatérale | Tendon d'Achille | à J 6 au cours du traitement | Amélioration en 1 semaine |

| IMPUTABILITE | | |
|--------------|---|---|
| C | S | B |
| 2 | 1 | 3 |

II - RAPPEL SUR LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE

La méthode française d'imputabilité, développée dès 1976 et actualisée en 1985 (11), est appliquée par les centres régionaux de pharmacovigilance et par les industriels du médicament.

Elle étudie les critères chronologiques et sémiologiques des faits et inclut secondairement les connaissances bibliographiques.

Cette méthode a été mise au point afin d'obtenir une démarche objective et standardisée dans l'imputation d'effets indésirables médicamenteux.

L'imputabilité permet d'évaluer une relation de cause à effet entre la prise médicamenteuse et l'événement considéré. Si plusieurs médicaments sont pris simultanément, l'imputabilité est établie séparément pour chacun d'entre eux.

L'imputabilité globale du médicament prend en compte, l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

II - 1 - L'imputabilité intrinsèque

Les questions d'ordre chronologique sont :

- Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu est-il suggestif, compatible ou incompatible ?

- L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament est-elle suggestive, non concluante ou non suggestive ?

- La réadministration du médicament est-elle positive, négative ou ininterprétable (ou non faite) ?

La réponse à ces trois questions permet de qualifier la chronologie d'incompatible (C0), douteuse (C1), plausible (C2) ou vraisemblable (C3).

Table de décision des critères chronologiques :

| Administration du médicament | Délai d'apparition de l'événement | | | | | | incompatible |
|------------------------------|-----------------------------------|----|----|------------|----|----|--------------|
| | très suggestif | | | compatible | | | |
| | R+ | R0 | R- | R+ | R0 | R- | |
| Arrêt du médicament | | | | | | | |
| Evolution suggestive | C3 | C3 | C1 | C3 | C2 | C1 | C0 |
| Evolution non concluante | C3 | C2 | C1 | C3 | C1 | C1 | C0 |
| Evolution non suggestive | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C0 |

R+ : réadministration positive, l'événement récidive

R0 : réadministration non faite ou non évaluable

R- : réadministration négative, l'événement ne récidive pas

Les questions d'ordre sémiologique sont :

- La sémiologie de l'effet inattendu est-elle évocatrice du rôle de ce médicament ou sans particularité ?

- Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé (maladie, état physiologique ou interaction médicamenteuse très significative) qui puisse majorer la toxicité de ce médicament ?

- Une cause non médicamenteuse est-elle absente après un bilan approprié ou possible (non recherchée) ?

- Existe-t-il un examen complémentaire spécifique, fiable en faveur du rôle causal du médicament ? Ce bilan est positif, négatif ou non disponible ?

La réponse à ces quatre questions permet de qualifier la sémiologie de douteuse (S1), plausible (S2) ou vraisemblable (S3).

Table de décision des critères sémiologiques :

| Sémiologie clinique ou paraclinique | Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur favorisant bien validé) | | | Autres éventualités sémiologiques | | |
|--------------------------------------|--|----|----|-----------------------------------|----|----|
| Autre explication non médicamenteuse | Examen complémentaire spécifique fiable (L) | | | | | |
| | L+ | L0 | L- | L+ | L0 | L- |
| Absente | S3 | S3 | S1 | S3 | S2 | S1 |
| Possible | S3 | S2 | S1 | S3 | S1 | S1 |

L'imputabilité intrinsèque est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des deux tableaux précédents.

| CHRONOLOGIE | SEMIOLOGIE | | |
|-------------|------------|----|----|
| | S1 | S2 | S3 |
| C0 | I0 | I0 | I0 |
| C1 | I1 | I1 | I2 |
| C2 | I1 | I2 | I3 |
| C3 | I3 | I3 | I4 |

I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable, I3 : vraisemblable, I2 : plausible, I1 : douteuse, I0 : paraissant exclue.

II - 2 - L'imputabilité extrinsèque

Elle fait le point sur les données bibliographiques : elle est cotée de B0 (effet apparaissant tout à fait nouveau et jamais publié après une recherche exhaustive), à B3 (effet notoire du médicament bien décrit dans les manuels de référence en pharmacologie).

II - 3 - Le tableau des observations

Sont résumées sous forme de tableau, les différentes imputabilités calculées par le centre de pharmacovigilance.

| N° | D.C.I. | Posologie | Durée du traitement | Délai d'apparition | Evolution | Imputabilité | | |
|----|--------------|------------------------|---------------------|--------------------|--|--------------|---|---|
| | | | | | | C | S | B |
| 1 | Ofloxacin | 400mg / j | 35 jours | 30 jours | Amélioration en 15 jours puis rupture après 3 mois | 2 | 2 | 3 |
| 2 | Péfloxacin | 800mg / j | 20 jours | 9 jours | ? | 2 | 1 | 3 |
| 3 | Péfloxacin | 400mg / j | 8 jours | 8 jours | Chirurgie | 2 | 1 | 3 |
| 4 | Ofloxacin | 400mg / j | 12 jours | 6 jours | Persistance après 20 jours | 2 | 1 | 3 |
| 5 | Péfloxacin | ? | 2 jours | 2 jours | Amélioration en 1 semaine | 2 | 1 | 3 |
| 6 | Ofloxacin | ? | 20 jours | ? | Régression en quelques jours | 2 | 1 | 3 |
| 7 | Norfloxacin | 400mg / j | 3 jours | 2 jours | ? | 1 | 1 | 3 |
| 8 | Péfloxacin | 800mg / j | 1 jour | 1 jour | Persistance après 6 mois | 2 | 1 | 3 |
| 9 | Péfloxacin | 800mg / j | 21 jours | 21 jours | ? | 2 | 1 | 3 |
| 10 | Sparfloxacin | 400mg / j 200mg / j | 1 jour 5 jours | 6 jours | Amélioration en 1 semaine | 2 | 1 | 3 |

II - 4 - Conclusion

L'imputabilité intrinsèque est toujours qualifiée de ~~douteuse~~ sauf dans un cas où elle est plausible .

Le score chronologique est plausible : le délai d'apparition de l'événement est compatible, mais l'évolution est parfois non concluante (pas d'amélioration malgré l'arrêt du traitement, ou une intervention chirurgicale qui masque l'évolution).

Le score sémiologique est souvent douteux en raison d'autres étiologies possibles.

L'imputabilité extrinsèque est, quant à elle, toujours élevée puisque l'effet est maintenant bien reconnu comme événement indésirable, dans la bibliographie.

III - DISCUSSION - COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

III - 1 - Le patient et les facteurs favorisants

Sur les 10 patients, 6 hommes pour 4 femmes sont concernés.
Leur âge moyen est de 61,2 ans (31 - 84 ans).

Conformément à la littérature, on note une prédominance masculine et la majorité des patients a plus de 60 ans.

Le patient 5 souffre d'un syndrome néphrotique.
Aucun des patients n'est traité par corticoïdes.

III - 2 - Le traitement antibiotique

Les 10 cas sont attribués à la norfloxacin, l'ofloxacin, la péfloxacin et la sparfloxacin.

| D.C.I. | Nombre |
|---------------|---------------|
| Norfloxacin | 1 |
| Ofloxacin | 3 |
| Péfloxacin | 5 |
| Sparfloxacin | 1 |

Les revues littéraires mettent en cause tous les dérivés commercialisés avant 1995.

La sparfloxacin, qui a fait l'objet d'une déclaration en 1995, s'ajoute à cette liste.

Aucun cas n'a encore été attribué à la loméfloxacin.

Ici encore, la péfloxacin semble être la plus fréquemment en cause.

La posologie moyenne est de deux comprimés par jour, prescrite pour une durée moyenne de 12,8 jours.

Dans 2 cas, la posologie journalière n'est pas précisée.

1 cas concerne la prescription d'un traitement minute par péfloxacin pour une infection urinaire.

Le traitement antibiotique a été instauré dans le cadre d'infections variées.

En accord avec la littérature, l'antibiothérapie est prescrite à des posologies standard, pour des durées variables mais adaptées à la gravité de l'infection.

Le temps moyen entre l'instauration du traitement antibiotique et le début des symptômes est de 9,5 jours (1 à 30 jours).

Dans trois cas, la symptomatologie est apparue tout de suite (entre 1 et 2 jours).

Pour le cas 1, la tendinite est survenue au bout de 1 mois de traitement, puis, 3 mois après l'arrêt du traitement, une rupture s'est déclarée sur un tendon différent.

Ces données confirment que le délai d'apparition ainsi que la gravité de l'atteinte ne semblent pas être corrélés à la durée du traitement.

III - 3 - Les aspects cliniques

La symptomatologie débute par une douleur soudaine au niveau du tendon, qui présente un aspect inflammatoire, entraînant une gêne fonctionnelle : on note une boiterie à la marche lorsque le tendon d'Achille est concerné.

La consistance du tendon est changée : il est épaissi, et douloureux à la pression.

Les signes cliniques sont conformes aux données de la littérature.

L'atteinte porte sur le tendon d'Achille dans 7 cas. Cette prédominance est retrouvée dans la littérature, même si, plus rarement, d'autres tendons peuvent être touchés. De même, on retrouve une atteinte bilatérale dans la moitié des cas.

III - Evolution et traitement

Sur les 10 cas, 8 sont limités à une tendinite mais 2 ont abouti à une rupture dont 1 survenue dès le début du traitement.

Le plus souvent, l'évolution est favorable. Mais la régression des symptômes est plus ou moins longue et les signes peuvent persister malgré l'arrêt de l'antibiothérapie.

La patiente 8 exerce la profession de professeur de gymnastique. L'apparition d'une tendinite, ainsi que la persistance des douleurs encore 6 mois après l'arrêt du traitement, pourraient s'expliquer par les nombreuses sollicitations tendineuses que cette profession sportive peut provoquer.

Les deux observations de rupture confortent les données de la littérature : l'évolution est imprévisible et peut être défavorable.

Dans le cas 3, la rupture totale est apparue sans signe annonciateur, et sans notion de traumatisme.

Généralement, la tendinite précède la rupture d'un même tendon.

Or, dans le cas 1, la rupture survient sur le tendon du biceps droit, alors que la tendinite intéressait le tendon du triceps droit. Une notion d'effort est certes associée à la rupture (en soulevant une valise).

Mais cette observation pourrait argumenter l'existence d'une toxicité diffuse des fluoroquinolones sur différents tendons, abordée dans la littérature.

La guérison s'obtient par l'arrêt du traitement, associé à la mise en décharge du membre concerné. Un traitement adjuvant antalgique général ou local peut être prescrit.

L'observation 3 confirme que les ruptures tendineuses peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

III - 6 - Les examens complémentaires

L'examen clinique a suffi pour diagnostiquer les tendinites.

L'échographie a permis la confirmation des diagnostics de rupture.

III - 7 - Conclusion

Ces observations ne constituent qu'un très faible échantillonnage, que l'on pourrait estimer non représentatif.

Cependant, on constate après analyse, que leurs caractéristiques renforcent les données de la littérature.

De plus, à l'occasion de la recherche de ces notifications de pharmacovigilance, l'ordinateur a pu quantifier, en date du 28 Septembre 1995, toutes les observations faites en France, concernant cet effet indésirable.

Elles sont rapportées ici:

- 111 observations de troubles tendineux dont :

- 60 associées à PEFLACINE®

- 21 associées à OFLOCET®

- 9 associées à CIFLOX®

- 382 observations de tendinites dont :

- 219 associées à PEFLACINE®

- 58 associées à OFLOCET®

- 50 associées à NOROXINE®

- 22 associées à CIFLOX®

- 1 associée à ZAGAM®

L'enquête nationale de pharmacovigilance rapporte 100 cas observés en France jusque en Juillet 1992.

Est-ce que 393 nouveaux cas ont été observés depuis ?

Peut-être que lors de l'enquête, certains cas ont été écartés, ne possédant pas assez d'éléments pour être inclus dans l'étude.

CONCLUSION

La place des fluoroquinolones n'est plus à faire dans l'arsenal thérapeutique.

Il importe de réserver leur emploi dans les indications pour lesquelles, il est établi qu'elles sont particulièrement utiles, afin de conserver le progrès thérapeutique qu'elles constituent.

En pratique, compte tenu de leur prix élevé et de leur efficacité qu'il faut préserver, les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées inconsidérément, ni banalisées.

La description récente de complications tendineuses, lors de traitements avec ces antibiotiques, ne doit pas remettre en cause le bénéfice qu'ils apportent en thérapeutique anti-infectieuse.

Cependant, il est important de connaître et de savoir reconnaître ces tendinopathies, en raison de leur gravité potentielle, et de ne pas les négliger.

La fréquence d'apparition de ces complications n'est pas encore établie, seule une étude de type épidémiologique permettrait de l'estimer.

Il s'agit d'un effet indésirable de classe.

L'atteinte la plus fréquente est une tendinite, avec une localisation prédominante sur le tendon d'Achille.

L'évolution est en générale favorable à l'arrêt du traitement. Toutefois une rupture peut survenir, la guérison est alors plus longue.

La rupture est grave au sens de la pharmacovigilance puisqu'elle conduit parfois à l'hospitalisation et à une intervention chirurgicale. Les coûts médicaux et sociaux sont évidents.

La prévention est parfois possible lorsque la rupture est précédée d'une tendinite. Dans ce cas, il convient d'arrêter le traitement, de conseiller le repos strict jusqu'à la mise en place d'un système d'immobilisation des tendons concernés.

Le risque de survenue de ces complications semble plus élevé :

- chez l'homme,
- chez une personne de plus de 60 ans,
- chez l'insuffisant rénal,
- chez une personne sous corticothérapie.

Il importe donc d'être plus vigilant lors de l'instauration d'un traitement par fluoroquinolones chez ces personnes particulièrement à risque.

Le mécanisme de la toxicité de cette classe médicamenteuse n'est pas encore établi, et de plus amples études sont nécessaires.

La pharmacovigilance est également une étape indispensable pour développer le champ des connaissances sur cet effet indésirable. Cependant, ce système de surveillance reposant sur des déclarations spontanées, ne peut être pleinement efficace, que si les praticiens collaborent sans réserve.

Médecins et Pharmaciens doivent donc tous être informés de la possibilité de telles complications tendineuses, afin d'exercer une surveillance attentive.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 01. ANONYME :**
Fluoroquinolones : des troubles psychiques et des convulsions sont décrits.
Revue Prescrire 1989 ; 90 : 442.
- 02. ANONYME :**
La sparfloxacin est très efficace, mais doit être prescrite avec prudence.
Actualités Innovations Médecine 1995 ; 21 : 42.
- 03. ANONYME :**
Des intérêts multiples et variés pour les fluoroquinolones.
Panorama du Médecin 1995 ; 4203 : 8.
- 04. ANONYME :**
La ciprofloxacine entre dans la sphère O.R.L..
Communication Partenaires Santé 1994 :134 - 135.
- 05. ANONYME :**
Une tendinite achilléenne chez un homme de 62 ans.
Le Quotidien du Médecin 1994 ; 5416 : 34
- 06. ARVIEUX C., CHARASSE C., GUILMEN I., RIVALAN J. :**
Insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle après traitement
par ciprofloxacine.
Presse Med. 1991 ; 34 : 1686.
- 07. AUJARD Y., GENDREL D. :**
Toxicité articulaire des quinolones.
Les Quinolones en pédiatrie 1994 : 61 - 64.
Ed. Flammarion Médecine - Sciences.

- 08. AVENT C.K., KRINSKY D., KIRKLIN J.K. et al.**
Synergistic nephrotoxicity due to ciprofloxacin and cyclosporin.
Am. J. Med. 1988 ; 85 : 452 - 453.
- 09. BAILEY R.R., KIRK J.A., PEDDIE B.A. :**
Norfloxacin-induced rheumatic disease.
N.Z. J. Med. 1983 ; 96 (736) : 590.
- 10. BARRY B. :**
Utilisation des quinolones en pédiatrie.
La Lettre de l'infectiologue 1993 ; 7 (16) : 26.
- 11. BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G. :**
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.
Thérapie 1985 ; 40 : 11 - 118.
- 12. BENZADON G. :**
Zagam® : des restrictions à la prescription.
Panorama du Médecin 1995 ; 4229 : 6.
- 13. BEYTOUT J., LAURICHESSE H. :**
Les fluoroquinolones en pratique de ville.
Lyon Méditerranée Médical Médecine du Sud-Est 1995 ; 31 (1) : 1774 - 1775.
- 14. BLANCHE P., SERENI D., SICARD D., CHRISTOFOROV B. :**
Tendinopathies achilléennes induites par la péfloxacine. A propos de 2 cas.
Ann. Int. Med. 1992 ; 143 (5) : 348.
- 15. BORDERIE P., MARCELLI C., HERISSON C., SIMON L. :**
Spontaneous rotator cuff tear during fluoroquinolone antibiotics treatment. A report of 2 cases.
Arthritis and Rheumatism 1993 ; 36 (9) : 127.

16. **BOULAY I., FARGE D., DADDAD A., BOURRIER P., CHANU B., ROUFFY J. :**
Tendinopathie à la ciprofloxacine avec possibilité de rupture partielle du tendon d'Achille.
Ann. Int. Med. 1993 ; 144 (7) : 493 - 494.

17. **CAIN D.B., O'CONNOR M.E. :**
Pseudomembranous colitis associated with ciprofloxacin.
Lancet 1990 ; 336 : 946.

18. **CHASLERIE A., BANNWARTH B., LANDREAU J.M., IVER L., BEGAUD B. :**
Ruptures tendineuses et fluoroquinolones : un effet indésirable de classe.
Rev. Rhum. 1992 ; 59 (4) : 297 - 298.

19. **COHEN R., REINERT Ph., DANAN C., GESLIN P. :**
Accidents et tolérances des quinolones.
Méd. Mal. Inf. 1989 ; 10 bis : 532 - 536.

20. **COHEN DE LARA A., ROSENBERG F., STRUZ Ph. :**
Trois nouveaux cas de tendinopathie achilléenne après traitement par fluoroquinolones.
Rev. Rhum. 1992 ; 59 (10) : 652 (I 23).

21. **COLLARD C. :**
Les fluoroquinolones.
Le Moniteur hospitalier 1994 ; 64 : 7 - 16.

22. **DAVIS R.L., KELLY H.W., QUENZER R.W. et al.**
Effect of norfloxacin on theophylline metabolism.
Antimicrob. Agents Chemother. 1989 ; 33 : 212 - 214.

23. **DELACROIX L. :**
Du bon usage d'un antibiotique innovant.
Actualités Innovations Médecine 1994 ; 13 : 19.
24. **DOCO-LECOMPTE T. :**
Quinolones et cartilage articulaire : de l'experimentation aux arthralgies en clinique.
Rhumatologie 1991 ; 43 (9) : - 265 - 268.
25. **DUPONT A.M., PERROT S., DANG., MENKES C.J., CHEVROT A. :**
Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans les tendinopathies d'Achille induite par péfloxacin. A propos de 2 cas.
Rev. Rhum. 1993 ; 60 (10) : 752 (L08)
26. **FOURCADE M. :**
Zagam® : pour les situations à haut risque.
Le Médecin Généraliste 1994 ; 1551 : 30.
27. **FOURCADE M. :**
Cystites aiguës non compliquées. Un seul comprimé de ciprofloxacine.
Le Médecin Généraliste 1995 ; 1588 : 34.
28. **FRANCK J.L., BEUTEILLER G., CHAGNAUD Ph., SAPENE M., GAUTIER D. :**
Rupture des tendons d'Achille chez deux adultes traités par péfloxacin dont 1 cas bilatéral.
Rev. Rhum. 1991 ; 58 (12) : 904.

29. **GILLET P., BLUM A., HESTIN D., POUREL J., PIERFITTE C., MAINARD D., KESSLER M., NETTER P. :**
Magnetic resonance imaging may be an asset to diagnose and classify fluoroquinolone-associated Achilles tendinitis.
Fundam. Clin; Pharmacol. 1995 ; 9 (1) : 52 - 56.

30. **GOGIEN E. :**
Surinfections de bronchite chronique : Oflozet®, nouveau schéma posologique.
Le Médecin Généraliste 1994 ; 1516 : 32.

31. **GUERIN B., GRATEAU G., DEJAGER S., DYONISSOPOULOS A., DEHARBE S., DURAND H. :**
Rupture du tendon du long biceps secondaire à la prise de fluoroquinolone.
Rev. Med. Int. 1994 ; 15 (3) : 423 S.

32. **GUYGON G. :**
Zagam®.
Profils Médicaux Sociaux 1994 ; 1425 : 5 -6.

33. **HALKIN H. :**
Adverse effects of fluoroquinolone.
Rev. Inf. Dis. 1988 ; 10 : S 258 - S 261.

34. **HAYEM G. :**
Une tendinopathie iatrogène.
La Gazette médicale 1994 ; 101 (9) : 15 - 16.

35. **HEALY D.P., POLK R.E., KANAWATI L. et al.**
Interaction between oral ciprofloxacin and caffeine in normal volunteers.
Antimicrob. Agents Chemother. 1989 ; 33 : 474 - 478.

36. **HOOPER D.C., WOLFSON J.S. :**
Fluoroquinolone antimicrobial agents.
N.E. J. Med. 1991 ; 324 : 384 - 394.
37. **HUSTON K.A. :**
Achilles tendinitis and tendon rupture due to fluoroquinolone antibiotics.
N.E. J. Med. 1994 ; 331 : 748.
38. **JORGENSEN C., ANAYA J.M., DIDRY C., CANOVAS F., SERRE L,
BALDET P., RIBARD P., KAHN M.F., SANY J. :**
Arthropathies et tendinopathie achilléenne induites par la péfloxacine.
Rev. Rhum; 1991 ; 58 (9) : 623 - 625.
39. **KAMEL M. :**
Diarrhée du voyageur : une étude suggère l'efficacité d'une dose unique de
ciprofloxacine.
Le Quotidien du Médecin 1994 ; 5528 : 15.
40. **KESSELER A., LACASSIE A., HUGOT J.P., TALON Ph., THOMAS D.,
ASTIER L. :**
Arthropathies consécutives à l'administration de péfloxacine chez un adolescent
atteint de mucoviscidose.
Annales de Pédiatrie 1989 ; 36 (4) : 275 - 278.
41. **KOEGER A.C., CHAÏBI P., ROGER B., BOUBRIT Y., ROCHE B.,
ROZENBERG S., BOURGEOIS P. :**
Apport de l'IRM dans les complications tendineuses des fluoroquinolones.
Rev. Rhum. 1993 : 60 (10) : 752 (L09).
42. **L.P. :**
Logiflox, nouvelle fluoroquinolone.
Concours Médical 1995 ; 117 (27) : 2070.

43. **LANOUX P., LEGIN C., REKSA A., PENALBA C. :**
Etude retrospective des effets secondaires des fluoroquinolones.
Med. Mal. Infect. 1993 ; 819 (23) : 631 - 632.

44. **LE GAC C. :**
Logiflox : une fluoroquinolone efficace en monoprise pendant 3 jours.
Panorama du Médecin 1995 ; 4134 : 13.

45. **LEOR J., MATETZKI S. :**
Ofloxacin and warfarin.
Ann. Int. Med. 1988 ; 109 : 761.

46. **LERAY H., MOURAD G., CHONG G., MARCELLI C., BORDERIE P.,
MION C. :**
Ruptures spontanées du tendon d'Achille après transplantation rénale : rôle des
fluoroquinolones.
Presse Méd. 1993 ; 22 (36) : 1834.

47. **LEVEL C., CADENNE M., PACSOD F., CREUZE S., LEGUEN E.,
MOREL D., POTAUX L. :**
Tendinopathie bilatérale d'Achille avec rupture partielle chez un transplanté
rénal traité par ciprofloxacine.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1994 ; 70 (17 - 18) : 535.

48. **LINVILLE T., MATANIN D. :**
Norfloxacin and warfarin.
Ann. Int. Med. 1988 ; 109 : 761.

49. **MC EWAN S.R., DAVEY P.G. :**
Ciprofloxacin and tenosynovitis.
Lancet 1988 ; 2 : 900.

50. **MARIE A. :**
Uniflox : la ciprofloxacine en dose unique pour traiter les cystites aiguës.
Le Quotidien du Médecin 1995 ; 5587 : 12.
51. **OLLIER S., LAROCHE M., ARLET Ph. et al. :**
Arthropathie à la péfloxacine.
Rev. Rhum. 1990 ; 57 (9) : 671.
52. **PERROT S., DE BOURRAN-CAUET G., LACHAND A.T., DESPLACES N., KAPLAN G., ZIZA J.M. :**
Nouvelle complication liée aux quinolones : la rupture du tendon d'Achille.
Rev. Rhum. 1991 ; 58 (10) : 727 (125).
53. **PERROT S., DE BOURRAN-CAUET G., LACHAND A.T., DESPLACES N., KAPLAN G., ZIZA J.M. :**
Nouvelle complication liée aux quinolones : la rupture du tendon d'Achille.
Presse Méd. 1991 ; 20 (26) : 1234.
54. **PERTUISET E., LENOIR G., JEHANNE M., DOUCHAIN F., GUILLOT M., MENKES C.J. :**
Tolérance articulaire de la péfloxacine et de l'ofloxacine chez les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose.
Rev. Rhum. 1989 ; 56 (11) : 735 - 740.
55. **PIERFITTE C., GILLET P., ROYER R.J. :** (article en français)
More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture.
N.E. J. Med. 1995 ; 332 (3) : 193.
56. **RIBARD P., KAHN M.F. :**
Rheumatological side-effects of quinolone.
Baillière's clinical rheumatology 1991 ; 5 (1) : 175 - 191.

57. **RIBARD P., AUDISIO F., KAHN M.F., DE BRANDT M., JORGENSEN C., HAYEM G., MEYER O., PALAZZO E. :**
Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy.
J. of Rheum. 1992 ; 19 (9) : 1479 - 1481.
58. **ROYER R.J., PIERFITTE C., NETTER P. :**
Features of tendon disorders with fluoroquinolone.
Thérapie 1994 ; 49 (1) : 75 - 76.
59. **SCHMIDT B. :**
Fluoroquinolones : quelles différences ? Place de l'ofloxacin.
Le Moniteur hospitalier 1993 ; 61 : 30 - 31.
60. **SEIGNEURIC C., PLANTAVID M., BOUYGES D. et al. :**
Manifestations articulaires sous péfloxacin chez l'adolescent.
Presse Med. 1990 ; 19 : 428.
61. **SINGLAS E. :**
La pharmacocinétique peut-elle être un critère de choix d'une fluoroquinolone.
La Lettre de l'infectiologue 1990 ; 15 : 1 - 8.
62. **THOMSON D.J., MENKES A.H., MC KENZIE F.N. :**
Norfloxacin-cyclosporin interaction.
Transplantation 1988 ; 46 : 312 - 313.
63. **TIN LEE W., COLLINS J.F. :**
Ciprofloxacin associated bilateral acilles tendon rupture.
Austr. and N.Z. J. Med. 1992 ; 22 (5) : 500.

- 64. VEYSSIER P. :**
Les fluoroquinolones chez le sujet âgé.
Infectiologie 1991 ; N° spécial : 5 - 9.
- 65. WOLFF M. :**
Apport thérapeutique des nouvelles quinolones.
La Revue du Praticien 1987 ; 37 (21) : 1209 - 1214.
- 66. WOLFF M., REGNIER B. :**
Les nouvelles quinolones.
Presse Méd. 1989 ; 18 (4) : 154 - 156.
- 67. YING L.S., JOHNSON C.A. :**
Ciprofloxacin induced interstitial nephritis.
Clin. Pharm. 1989 ; 8 : 518 - 521.
- 68. ZAUDIG M., VONBOSE M., WEBER M.M. :**
Psychotic effects of fluoroquinolone.
Rev. Inf. Dis. 1988 , 10 : S 258 - S 261.

ANNEXES

« Les fluoroquinolones sont des antibiotiques de synthèse de grand intérêt en thérapeutique anti-infectieuse. Comme tout médicament, elles peuvent provoquer des effets indésirables parmi lesquels ont été récemment identifiées des atteintes tendineuses.

Une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur l'ensemble des cas recensés jusqu'au 31 juillet 1992 a été menée.

Il s'agit d'un effet indésirable rare. Les tendinites, compliquées parfois de rupture uni- ou bilatérale du tendon d'Achille, et plus exceptionnellement d'autres tendons, sont communes à tous les produits du groupe. Les spécialités à forte diffusion tissulaire sembleraient cependant plus fréquemment impliquées.

Le mécanisme de survenue est inconnu.

L'analyse des cas amène cependant à formuler un certain nombre de recommandations.

L'apparition de tendinite (œdème, douleur) doit être systématiquement recherchée dès les premiers jours du traitement, pendant toute sa durée, et même au-delà. Sa mise en évidence entraînera l'arrêt de cette thérapeutique et la mise au repos des tendons concernés par un appareillage de soulagement mécanique (bilatéral pour le tendon d'Achille, même en cas d'atteinte unilatérale).

Le risque de rupture tendineuse paraît plus élevé chez l'homme, après 60 ans ou chez celui pratiquant un sport intensif. L'existence d'une corticothérapie au long cours doit faire renforcer la vigilance.

Dans tous les cas de suspicion de tendinite, il sera conseillé au patient de consulter son médecin immédiatement et de se placer en repos complet d'attente. »

ANNEXE 1. Déclaration de la Direction de la Pharmacie et du médicament.



AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

TENDINOPATHIES ET FLUOROQUINOLONES

CANDIDAT : M RAFFARD Bénédicte

Vu

GRENOBLE, le 8/12/95

Le Président du Jury

Vu

GRENOBLE, le 8/12/95

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

J. ROCHAT

