

UNIVERSITÉ DE LUXEMBOURG
FACULTÉ DES SCIENCES, DES TECHNOLOGIES ET DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE 2023

N° : 185

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

D.E.S de MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

GLAESENER KELLY

Née le 30.08.1993 à Niedercorn

Les fluoroquinolones : Mise au point sur les effets indésirables et la gestion des risques en médecine générale

Président du jury :

Professeur ANDRES Emmanuel

Coprésident du jury :

Docteur PIEGER Marion

Directeur de thèse :

Docteur RAUSCH Siggy

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Remerciements

Au président du jury, Professeur Andrès

Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être président de mon jury. L'Université de Strasbourg ayant contribué à une grande partie de mon parcours, je suis honorée que mon travail puisse être jugé par vous.

Au coprésident du jury, Docteur Pieger

Je vous remercie profondément d'avoir accepté d'être le coprésident de mon jury. Vos cours furent toujours une grande inspiration et nous ont permis de progresser dans notre pratique.

Au membre du jury, Docteur Diederich

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de l'intérêt que vous portez à l'étude de mon sujet de thèse. Je vous remercie également de votre engagement, en tant que maître de stage, dans la formation de nouveaux médecins généralistes.

Au membre du jury, Docteur Michel

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie d'ailleurs profondément pour votre engagement au sein de l'Université de Luxembourg et du vent nouveau que vous y avez apporté.

A mon directeur de thèse, Docteur Rausch

Merci pour le soutien que vous m'avez apporté lors de la réalisation de ce travail ainsi que pour votre investissement dans le cadre de la création de la formation de médecine générale au Luxembourg.

Je remercie Danièle Pauly et Michèle Braconnier, mes relectrices et amies, qui ont trouvé la motivation pour relire ce travail et le corriger de manière critique.

Un grand merci également à mon amie Michèle Thomas pour tes conseils précieux dans des moments de détresse.

Je remercie de plein cœur ma deuxième moitié Jim et ma mère. Votre soutien infailible m'a permis de garder la motivation pour terminer ce travail.

Je remercie tous les maîtres de stage et enseignants qui gardent la patience de nous encadrer et nous apprendre notre métier. Je remercie particulièrement Madame Valet Christine pour sa disponibilité, sa bonne volonté et son aide tout au long de notre parcours.

Finalement, un grand merci à tous ceux qui m'ont soutenu au cours de la réalisation de ce travail.

Liste des abréviations

EMA : European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament

ADN : acide désoxyribonucléique

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

IGSS : Inspection générale de la sécurité sociale

MeSH : Medical Subject Heading

MAP : mitogen-activated protein

MMP : métalloprotéinase matricielle

ERK : extracellular signal-regulated kinase

CDK-1 : cycline dependant kinase-1

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

TIMP: inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases matricielles

GABA : acide gamma-aminobutyrique

NMDA : N-methyl-D-aspartate

HERG : human ether-a-go-go-related gene

IgE: immunoglobuline E

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

UV : ultra-violet

GyrB : gyrase B

ATP : adenosine triphosphate

SIADH: sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique

Table des matières

Serment d’Hippocrate	13
Remerciements.....	14
Liste des abréviations.....	15
Table des matières.....	16
1. Introduction	19
1.1. Historique.....	20
1.2. Mécanisme d’action anti-infectieux	21
1.3. Effets indésirables	25
1.4. Gestion du risque.....	27
1.5. Prescription au Luxembourg	27
2. Matériel et méthodes	31
3. Résultats.....	34
3.1. Tendinopathies	34
3.2. Anévrisme vasculaire	43
3.3. Neuropathie périphérique.....	48
3.4. Valvulopathie	50
3.5. Psychose.....	52
3.6. Prolongation de l’intervalle QT et torsades de pointe.....	55
3.7. Allergie.....	57
3.8. Photosensibilité	61
3.9. Néphropathie	64
3.10. Hépatopathie.....	65
3.11. Clostridium difficile et effets indésirables digestifs	66
3.12. Dysglycémie	68

3.13.	Autres effets musculo-squelettiques	69
3.14.	Rétinopathie.....	71
3.15.	Autres effets indésirables.....	71
4.	Discussion.....	74
4.1.	Les points forts et les points faibles.....	80
4.2.	Outil d'aide à la prescription	81
4.3.	Implications pour le médecin généraliste au Luxembourg.....	83
5.	Conclusion.....	84
6.	Annexes	86
	Bibliographie.....	101

Table des illustrations

Tableau 1 : Effets indésirables encourues en fonction des facteurs de risque des patients lors de la prescription de ciprofloxacine, moxifloxacine ou lévofloxacine.....	82
Image 1 : Noyau commun des fluoroquinolones et rôle des chaînes latérales	22
Image 2 : Représentation moléculaire de la ciprofloxacine.....	23
Image 3 : Représentation moléculaire de la lévofloxacine	23
Image 4 : Représentation moléculaire de la moxifloxacine.....	24
Image 5 : Organisation anatomique d'un tendon sous forme de schéma simplifié	35
Image 6 : Tracé d'électrocardiogramme décrivant les phases de repolarisation	56
Image 7 : Description schématique des deux types de photosensibilité cutanée.....	62
Figure 1 : Ordonnances d'antibiotiques émises par les différentes spécialités au Luxembourg de 2015-2020	29
Figure 2 : Rapport entre les différentes classes de fluoroquinolones de 2015-2020	29
Figure 3 : Détail de prescription des différentes sous-classes de fluoroquinolones en médecine générale au Luxembourg de 2015-2020	30

Figure 4 : Moyenne d'ordonnances de fluoroquinolones par an par tranche d'âge au Luxembourg pour toutes les spécialisations 2015-2020.....	30
Figure 5 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les tendinopathies	34
Figure 6 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les anévrysmes.....	43
Figure 7 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les neuropathies	48
Figure 8 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les valvulopathies	50
Figure 9 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les effets indésirables psychiatriques	52

Liste des documents annexés

Annexe 1 : Tableaux des différents effets indésirables	86
Annexe 2 : Liste des mots-clés utilisés dans la mise au point globale	92
Annexe 3 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des tendinopathies.....	94
Annexe 4 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des anévrysmes	97
Annexe 5 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des neuropathies	99
Annexe 6 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des valvulopathies.....	100

1. Introduction

Une vie sans antibiotiques est devenue inimaginable dans notre société actuelle. La découverte fortuite de la pénicilline par Fleming au vingtième siècle nous a donné une arme puissante contre des microorganismes qui étaient fatals jusque-là. (1) Depuis lors, de nombreuses classes d'antibiotiques ont vu le jour, entre autres les fluoroquinolones à la fin du vingtième siècle.

Lors de leur parution, les fluoroquinolones semblent très prometteuses. Elles sont commercialisées comme classe d'antibiotiques ayant un large spectre et une biodisponibilité exemplaire avec peu d'effets secondaires connus. Ceci est surtout apprécié en médecine générale, où les médecins sont plus souvent confrontés à une incertitude diagnostique et thérapeutique. Les fluoroquinolones sont rapidement acceptées et employées par les médecins généralistes. (2) (3)

Ce n'est qu'au début du vingt-et-unième siècle, bien vingt ans plus tard, que les premiers signaux d'alarme sont émis. Ceci non seulement devant des effets secondaires à long terme potentiellement graves, mais également devant une augmentation de la résistance bactérienne mondiale. En 2018, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sort une publication alarmante, préconisant de limiter le nombre de prescriptions et de restreindre l'utilisation de ces médicaments pour les infections peu graves. (4)

Nous allons présenter, dans cette mise au point, les différents effets indésirables constatés jusqu'à présent, en nous focalisant sur ceux signalés par l'EMA. Puis nous allons essayer de les mettre en relation avec la médecine générale. Le but de ce travail est de rééquilibrer, si besoin, la balance bénéfice-risque des fluoroquinolones et d'aider les praticiens en médecine générale dans leur raisonnement thérapeutique, tout en gardant en tête le slogan français : « les antibiotiques, c'est pas automatique ». (5)

1.1. Historique

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques synthétiques dérivés des quinolones. La première quinolone, l'acide nalidixique, a été découverte par Leshner et ses associés en 1962 lors de travaux sur la chloroquine, un antipaludéen. Cette molécule n'avait pas beaucoup de succès car ses propriétés antibactériennes étaient limitées par un champ d'action restreint aux bactéries Gram négatives. Ils ont mis en évidence en plus que les bactéries ciblées développaient rapidement des résistances et que la molécule avait une liaison protéique forte avec une demi-vie courte. Le point fort de la molécule était son excrétion quasi en totalité au niveau urinaire. Ce n'est donc pas étonnant que la première autorisation de mise sur le marché ait été demandée dans le cadre du traitement des infections urinaires. (6)

En 1968, une deuxième quinolone a été mise sur le marché, l'acide oxolinique, mais présentant toujours les mêmes restrictions que l'acide nalidixique, elle n'eut pas de franc succès non plus. (6-8)

Cinq ans plus tard, une nouvelle idée a permis la création d'une deuxième génération de quinolones. C'est en rajoutant un radical fluor au noyau de base des quinolones, que la première fluoroquinolone a vu le jour. En effet, en 1973 la fluméquine a eu son autorisation de mise sur le marché, suivi par la norfloxacin (rajout d'un noyau pipérazine), puis la première forme injectable sous le nom de péfloxacin. Par la suite sont apparues les fluoroquinolones prescrites encore de nos jours, la ciprofloxacine et l'ofloxacine. Ces molécules ont en commun un champ d'action plus large sur les bactéries Gram négatives et positives avec une liaison protéique moins accrue, ainsi qu'une demi-vie plus longue. (6,8)

La fin du vingtième siècle a été marquée par l'apparition d'une troisième et quatrième génération de fluoroquinolones, ayant en commun une augmentation du spectre et même une activité contre les bactéries anaérobies et atypiques (surtout la quatrième génération).

Aujourd'hui nous utilisons la lévofloxacine (troisième génération) et la moxifloxacine (quatrième génération). (6)

Régulièrement des nouvelles fluoroquinolones sont présentées par les laboratoires pharmaceutiques, comme par exemple la délafloxacine qui a été mise sur le marché en 2018. (9)

1.2. Mécanisme d'action anti-infectieux

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones comprend une altération de la réplication bactérienne par blocage d'enzymes spécifiques. Il s'agit de l'ADN gyrase, ou encore appelée topoisomérase II, et de la topoisomérase IV. Ces enzymes sont responsables de la stabilité de l'ADN lors de la réplication du matériel génétique. La tension des deux brins d'ADN est diminuée par l'action des enzymes sur le déenroulement et le superenroulement des brins. (10) Elles assurent également la séparation des nouvelles copies d'ADN. L'ADN gyrase est présente surtout dans les bactéries Gram négatives et le staphylocoque doré ; la topoisomérase IV se retrouve dans les bactéries Gram positives. Une inhibition de ces enzymes par liaison et formation d'un complexe résulte dans la cassure de l'ADN et la mort cellulaire. (11,12)

Les effets des fluoroquinolones sont différents selon les chaînes latérales du noyau commun. C'est en modifiant ces chaînes latérales, que de nouvelles fluoroquinolones sont créées. Elles sont également importantes dans la tolérance de la molécule et peuvent déclencher des effets secondaires selon le substituant, l'image 1 permet de démontrer ces propos schématiquement. (11,13)

Les fluoroquinolones ont une bonne pénétration au niveau des os, des poumons, de la prostate et les autres tissus mous. Les antiacides utilisés dans le reflux gastro-oesophagien peuvent

diminuer la biodisponibilité et les rendre inefficaces, ceci par une liaison au niveau moléculaire.

(10)

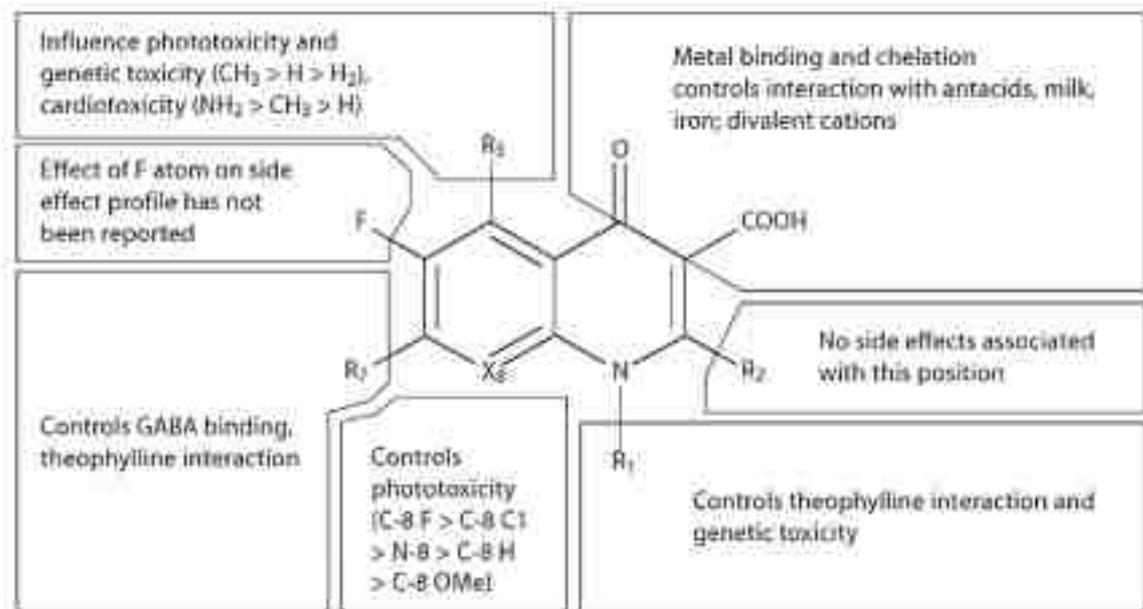
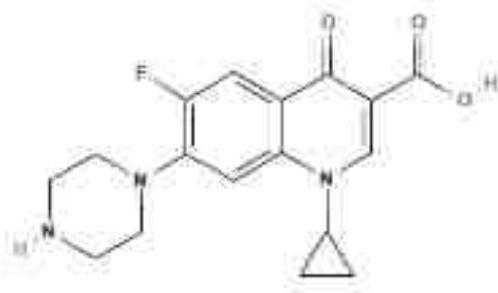


Image 1 : Noyau commun des fluoroquinolones et rôle des chaînes latérales (14)

En ce qui concerne les résistances bactériennes des fluoroquinolones, il est à noter que plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence, et nous allons les évoquer brièvement. Il peut y avoir une diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne, une expulsion de la molécule par des pompes d'efflux ou un changement des enzymes ciblées par les fluoroquinolones. D'autres résistances plus rares peuvent impliquer des enzymes bactériens qui rendent les fluoroquinolones inactives. La résistance est favorisée par une concentration plasmatique faible due à un volume de distribution important dans les autres tissus. (10)

Nous allons par la suite présenter les propriétés de trois fluoroquinolones qui sont actuellement sur le marché.

1) Ciprofloxacin



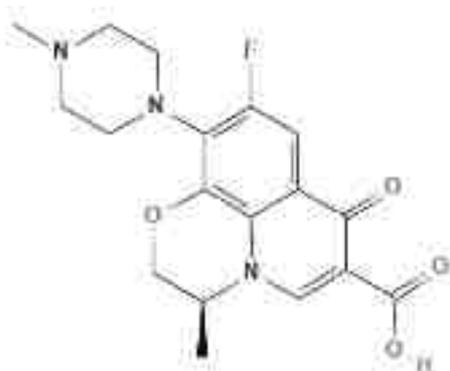
Nom IUPAC anglais :

1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid (12)

Image 2 : Représentation moléculaire de la ciprofloxacin (12)

La ciprofloxacin appartient à la deuxième génération des fluoroquinolones, mise sur le marché fin des années 1980. Sa biodisponibilité orale est entre 60-80%. Lors de la prise orale 15% de la forme active est métabolisée par la cytochrome P 1A2 et environ 27% de la forme active est excrétée au niveau urinaire. Sa demi-vie est d'environ quatre heures, une prise deux fois par jour est donc nécessaire. L'absorption est diminuée par la consommation de produits laitiers et d'aliments riches en calcium. La ciprofloxacin inhibe les cytochromes P450 1A2, 3A4, 3A5 et 3A7. Elle se lie à l'albumine et est un substrat de la P-glycoprotéine 1. La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale. (10,15)

2) Lévofoxacin



Nom IUPAC anglais :

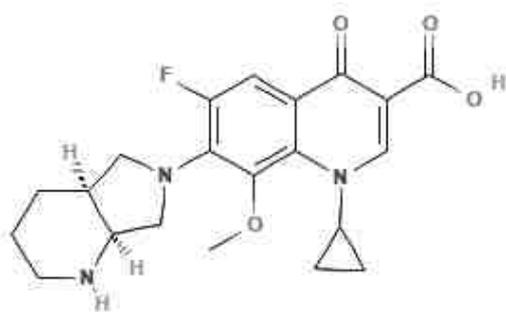
(2S)-7-fluoro-2-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-10-oxo-4-oxa-1-azatricyclo[7.3.1.0^{5,13}]trideca-5(13),6,8,11-tetraene-11-carboxylic acid (16)

Image 3 : Représentation moléculaire de la lévofoxacin (16)

Il s'agit de l'énantiomère lévogyre de l'ofloxacin et c'est une fluoroquinolone de la troisième génération apparue fin des années 1990. La biodisponibilité orale est de 99%, la concentration

maximale est atteinte en une à deux heures. La prise d'aliments rallonge le temps de concentration maximale d'une heure. 30% de la lévofloxacine forme une liaison avec l'albumine. L'excrétion se fait surtout dans les urines (87%), 4% de la substance active est retrouvée dans les selles. Elle est peu métabolisée. Sa demi-vie est de six à huit heures, une prise de deux doses par jour est nécessaire. La lévofloxacine inhibe la cytochrome P450 2C9 et la p-glycoprotéine 1. La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale. (10,17)

3) Moxifloxacine



Nom IUPAC anglais :

7-[(4aS,7aS)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (18)

Image 4 : Représentation moléculaire de la moxifloxacine (18)

Il s'agit d'une fluoroquinolone de la troisième génération, apparue au début des années 2000. Sa biodisponibilité orale est de 90%, l'absorption est peu influencée par la prise des aliments. 50% de la substance active est liée aux protéines plasmatiques ; 52% est métabolisée par glucurono- et sulfo-conjugaison, il n'y a aucune métabolisation par les cytochromes. 20% de la substance active est excrétée dans les urines et 25% dans les selles. La demi-vie est de onze à quinze heures, une dose unique par jour est suffisante. La moxifloxacine inhibe la cytochrome P450 1A2. La posologie ne doit pas être adaptée en cas d'insuffisance rénale, les données sont insuffisantes pour l'insuffisance hépatique. (10,19,20)

1.3. Effets indésirables

Depuis l'apparition de la première fluoroquinolone, douze molécules ont été retirées du marché suite à des effets indésirables graves mis en évidence après leur autorisation. La témafloxacinine, par exemple, a été retirée en 1992 à cause de cas d'hémolyse avec insuffisance rénale et thrombopénie. La sparfloxacinine a également été retirée du marché en 1994 devant sa phototoxicité et la mise en évidence d'une prolongation du segment QT. En 1999, trois autres fluoroquinolones ont été retirées suite à des effets indésirables cardiaques, neurologiques et de phototoxicité. (21)

Depuis lors, plusieurs avertissements ont été émis à travers le monde. En 2008, le premier avertissement est publié par l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration) qui a mis en place, aux Etats-Unis, un 'black box warning' pour les tendinopathies. Un deuxième avertissement a suivi en 2011 pour la myasthénie. D'autres avertissements ont été mis en place en 2013 pour les effets neurologiques et en 2018 pour le risque de rupture anévrysmal. (22,23)

En quoi constitue le 'black box warning' de l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux ? C'est l'alerte la plus importante et elle concerne des effets secondaires permanents ou mortels. Les alertes sont écrites en majuscules et en gras, entourées d'un cadre noir, sur la boîte du médicament et le matériel en rapport avec le médicament, d'où le nom anglais de 'black box warning' (traduction : avertissement boîte noire). (24)

En Europe, l'EMA a lancé le premier avertissement officiel en 2018 en parlant des effets tendineux, neuropathiques et psychiatriques. (4) Suite à cet avertissement l'EMA recommande de restreindre la prescription des fluoroquinolones et de ne plus y avoir recours pour des infections qui ne nécessitent pas une antibiothérapie, lors de prostatites chroniques non infectieuses, dans la prévention des diarrhées du voyageur ou la prévention des infections

urinaires basses et lorsqu'une alternative thérapeutique existe pour des infections qui ne sont pas graves. Ils recommandent également de ne plus prescrire cette classe thérapeutique lors d'antécédents d'effets indésirables ou de transplantation d'organe, dans la population âgée et lors de la prise concomitante d'une corticothérapie. (4) L'EMA a publié un deuxième avertissement en 2020, concernant les troubles aortiques et les valvulopathies. (25)

Au Luxembourg, le conseil scientifique n'a pas publié de recommandation ou d'avertissement concernant les fluoroquinolones. Par contre les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché des fluoroquinolones ont écrit, sous l'autorisation de la Direction de la Santé luxembourgeoise et de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé belge, deux lettres sous forme de communication directe aux professionnels de santé concernant la mise en garde contre les effets indésirables. La première lettre date de 2020 et a été établie suite aux avertissements de l'EMA de 2020 sur le risque de régurgitation et d'insuffisance valvulaires cardiaque. (26) La deuxième lettre est parue en juin 2023 et a été écrite dans le cadre d'une étude faite par l'EMA qui suggère que les fluoroquinolones continuent à être prescrites dans des situations non recommandées (pharyngite, amygdalite, bronchite aiguë, cystite non compliquée, exacerbation de la bronchopneumopathie chronique, rhino-sinusite, otite moyenne aiguë, prostatite non bactérienne chronique, prévention de la diarrhée du voyageur et infections récurrentes des voies urinaires inférieures). La mise en garde concerne surtout les effets indésirables tendineux, articulaires, neurologiques et psychiatriques, ainsi que la prescription lors d'une corticothérapie concomitante, chez les personnes âgées, lors de troubles rénaux et lors d'antécédent de transplantation d'organe. (27)

Pour avoir un aperçu sur tous les effets indésirables connus nous avons fait un résumé sous forme de tableaux. Les effets indésirables sont divisés en sous-catégories et énumérés selon leur fréquence, ceci pour trois fluoroquinolones fréquemment prescrites au Luxembourg. Les tableaux peuvent être retrouvés en Annexe 1.

1.4. Gestion du risque

Le risque en médecine générale peut se définir comme une situation clinique impliquant une exposition à un danger pour le patient. La gestion du risque consiste en une prédiction et évaluation du risque ainsi qu'une identification de procédures afin de minimiser ou d'éviter son impact. (28) La gestion du risque en médecine générale est complexe. La modernisation de la prise en charge des patients implique une décision partagée avec une prise en charge centrée sur le patient. Mais la communication du risque n'est pas facile et les perceptions du risque par le patient sont influencées par la présentation du médecin. Une bonne communication du risque se base sur des estimations numériques simples et adaptées au niveau de compréhension du patient. L'estimation du risque est individuelle et dépend des facteurs de risque de chaque patient. (28)

Enfin, la gestion du risque implique une stratégie pour améliorer la prise en charge des patients et pour diminuer les effets indésirables ou erreurs médicales. (29)

1.5. Prescription au Luxembourg

D'après les informations fournies par la base de données de la sécurité sociale, calcul IGSS, concernant les ordonnances établies en 2015-2020, les fluoroquinolones sont en troisième position des antibiotiques les plus prescrits au Luxembourg, que ce soit en médecine générale ou par les autres spécialités (figure 1). En analysant les sous-classes des fluoroquinolones prescrites pendant ces six ans, nous remarquons que la ciprofloxacine est largement la plus prescrite au Luxembourg, suivie par la moxifloxacine, les autres fluoroquinolones et la lévofloxacine en dernier (figure 2). Mais en analysant les détails des prescriptions par année, nous constatons que depuis 2016 la lévofloxacine est en troisième position derrière la ciprofloxacine et la moxifloxacine (figure 3). Pour cette raison, nous avons décidé de nous concentrer prioritairement sur ces trois molécules pour notre analyse des effets indésirables des

fluoroquinolones. A noter que ces données ont été collectées au début des recherches pour le sujet, donc en 2021. Les données fournies pour 2019 et 2020 sont provisoires.

En analysant les données de prescription de toutes les fluoroquinolones par tranche d'âge entre 2015 et 2020 pour toutes les spécialisations, nous pouvons observer une courbe de Gauss. Les patients de 50-59 ans reçoivent le plus grand nombre d'ordonnances de fluoroquinolones (figure 4).

Nous pouvons constater une tendance globale vers la baisse de la prescription des fluoroquinolones sur les six ans (figure 3).

Les données ont été demandées pour les prescriptions en médecine générale et les autres spécialités, mais au Luxembourg, certains médecins généralistes travaillent en intra-hospitalier et certains spécialistes travaillent dans un cabinet de médecine générale. Ces données ne sont que des approximations de la prescription au Luxembourg.

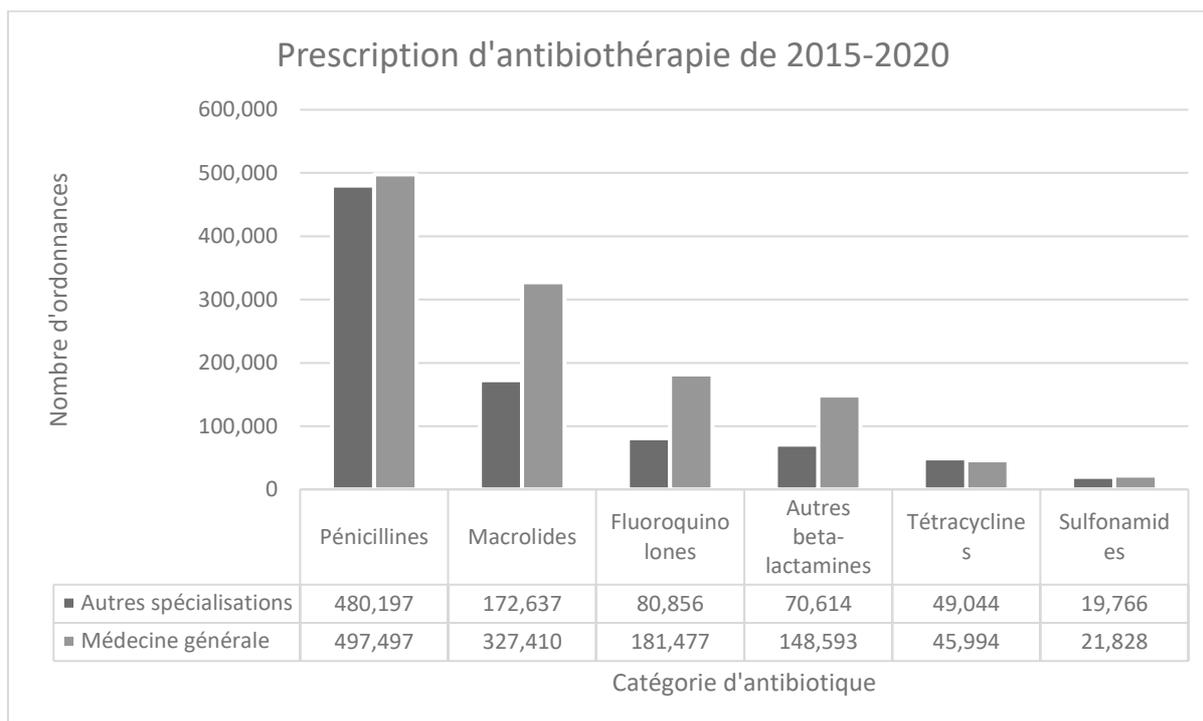


Figure 1 : Ordonnances d'antibiotiques émises par les différentes spécialités au Luxembourg de 2015-2020, données arrondies. Source : Base de données de la sécurité sociale, calcul IGSS

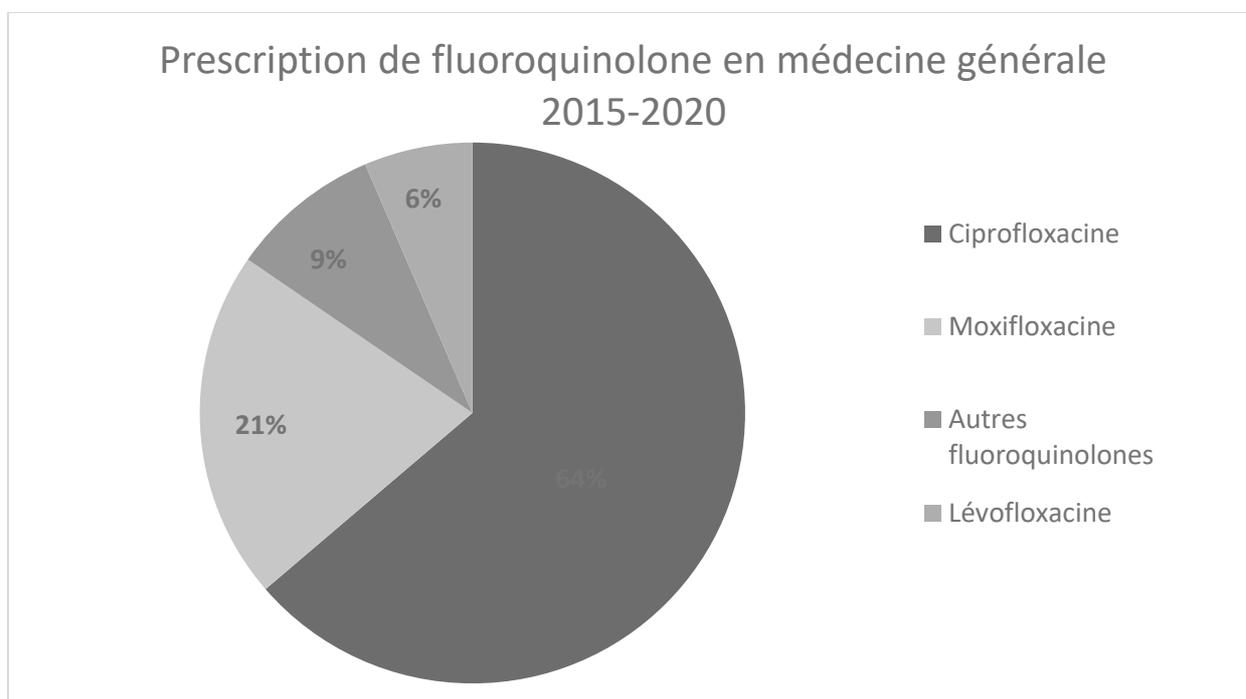


Figure 2 : Rapport entre les différentes classes de fluoroquinolones de 2015-2020, prescription en médecine générale au Luxembourg, données arrondies. Source : Base de données de la sécurité sociale, calcul IGSS

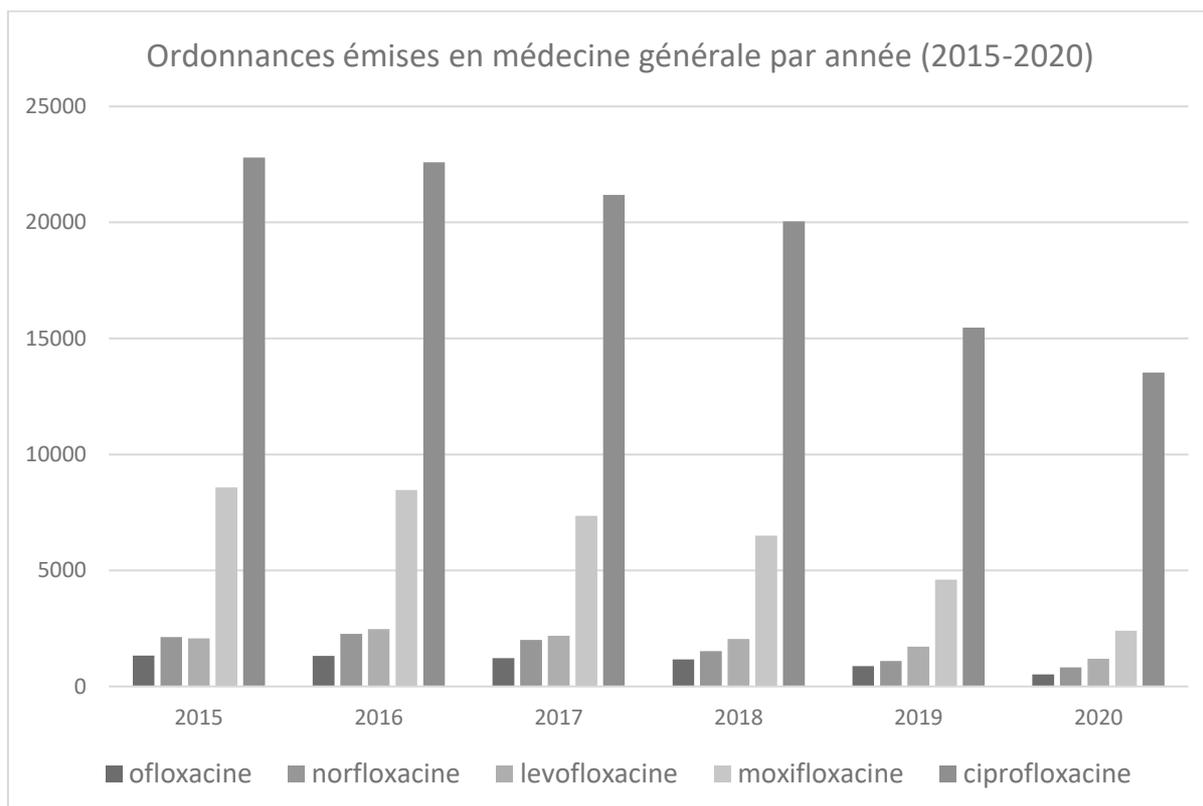


Figure 3 : Détail de prescription des différentes sous-classes de fluoroquinolones en médecine générale au Luxembourg de 2015-2020, données arrondies. Source : Base de données de la sécurité sociale, calcul IGSS

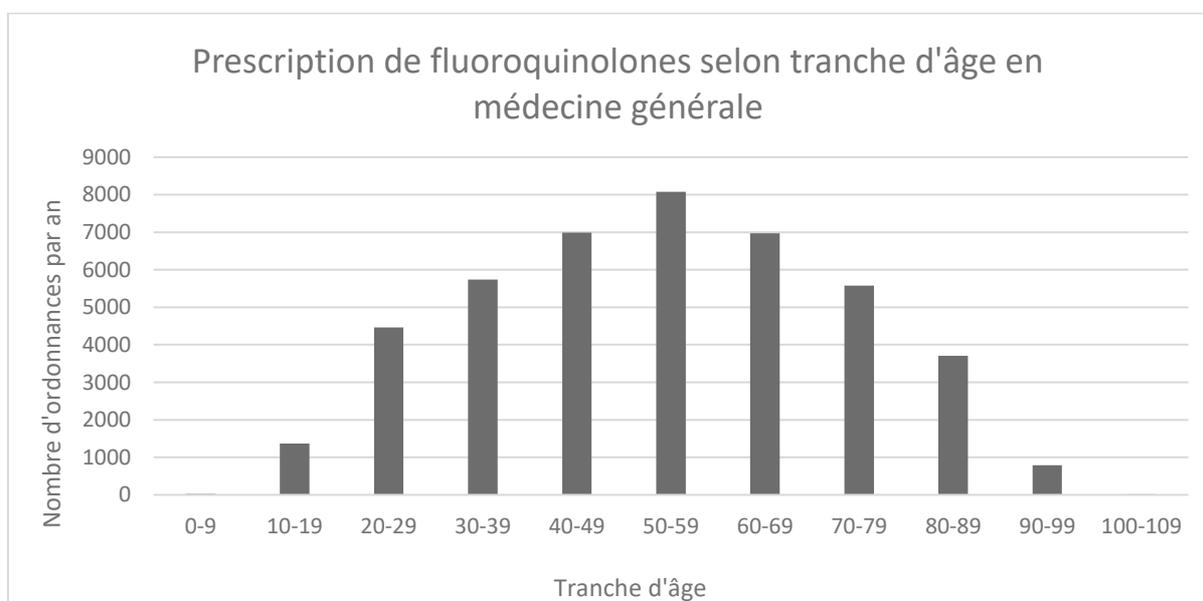


Figure 4 : Moyenne d'ordonnances de fluoroquinolones par an par tranche d'âge au Luxembourg pour toutes les spécialisations de 2015-2020 ; données arrondies. Source : Base de données de la sécurité sociale, calcul IGSS

2. Matériel et méthodes

La méthodologie de recherche pour cette mise au point peut être divisée en deux parties : premièrement, nous avons fait une revue de la littérature systématique, pour cinq effets indésirables, sur la base de données bibliographiques PubMed¹. Ensuite nous avons réalisé une revue non systématique pour le reste des effets indésirables connus. Nous avons retenu les articles pertinents des bases de données bibliographiques suivantes : PubMed¹, Cochrane², Google Scholar³ et Embase⁴.

2.1. Revue systématique

Nous avons choisi de mettre le focus sur les cinq catégories d'effets indésirables nommées par l'EMA dans ses publications de 2018 et 2020. Ces publications constituent un avertissement à l'échelle européenne. Elles concernent donc le Luxembourg et méritent une analyse rigoureuse.

Pour construire les équations de recherche de la revue systématique, nous avons déterminé les mots-clés MeSH (Medical Subject Headings). Voici les équations de recherche utilisées :

Tendinopathie : ("Fluoroquinolones/adverse effects"[Mesh]) AND ("Tendon Injuries"[Mesh])

Anévrisme : ("Fluoroquinolones"[Mesh]) AND "Aneurysm"[Mesh]

Valvulopathie : ("Fluoroquinolones"[Mesh]) AND "Heart Valve Diseases"[Mesh]

Neuropathie : ("Fluoroquinolones"[Mesh]) AND "Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh]

Psychose : ("Fluoroquinolones"[Mesh]) AND "Psychotic Disorders"[Mesh]

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

² <https://www.cochrane.org/>

³ <https://scholar.google.com/>

⁴ <https://www.embase.com/>

Le nombre d'études étant très limité pour certaines catégories, nous avons décidé de ne pas nous restreindre. Le mot-clé "Fluoroquinolones" est utilisé pour la recherche sur les anévrismes, valvulopathies, neuropathies et psychoses au lieu du mot-clé "Fluoroquinolones/adverse effects". Si d'autres études pertinentes sont trouvées dans la bibliographie des articles retenus, nous les avons intégrées dans notre revue systématique.

Ensuite nous avons fait une première sélection des études sur base de leur résumé, puis une sélection finale après lecture de l'article. Voici les différents critères d'inclusion et d'exclusion utilisés selon les catégories :

Population :

Inclusion : population générale ambulatoire ou hospitalière, études sur animaux

Exclusion : étude pédiatrique, âge inférieur à 18 ans

Type d'étude :

Inclusion : études parues entre janvier 2000 et décembre 2021, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses et revues de la littérature. Études en français, anglais ou allemand.

Exclusion : études de cas (« case reports »), études basées sur des études de cas (p.ex. revue de la littérature ayant inclus uniquement des études de cas), commentaires d'auteurs sur des études publiées.

Objectif de l'étude :

Inclusion : études analysant en tant qu'objectif primaire les effets indésirables portant sur au moins une des trois fluoroquinolones les plus prescrites au Luxembourg (ciprofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine)

Exclusion : études ayant comme objectif secondaire l'analyse d'effets indésirables, études portant sur d'autres fluoroquinolones

2.2. Revue non systématique

Pour la réalisation de la revue non systématique, nous nous sommes basés sur les effets indésirables retrouvés dans les résumés de caractéristiques du produit de ciprofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine (tableaux consultables en annexe 1). Nous avons construit nos équations de recherche de la manière suivante : 'fluoroquinolones and 'side effect'' en remplaçant 'side effect' par l'effet indésirable recherché. La sélection des articles pertinents s'est faite surtout selon le titre et le résumé. La liste des mots-clés utilisés se trouve en Annexe 2. Nous avons retenu les articles et études pertinents publiés de janvier 2000 jusqu'en décembre 2021, en excluant les études de cas.

2.3. Autres sources

Des bases de données pharmaceutiques comme cbip.com, vidal.fr et pharmacomédicale.fr ont été consultées pour compléter les aspects pharmacologiques et biomoléculaires.

Finalement, nous avons inclus des articles issus de revues médicales comme la Revue Médicale Suisse, la revue Prescrire, et la Revue du Praticien.

3. Résultats

Nous allons débiter par les résultats des cinq revues systématiques puis nous allons continuer avec un résumé sur les autres effets indésirables. Nous n'avons pas trouvé d'études pour tous les effets indésirables connus, nous ne décrivons que ceux qui ont fait l'objet d'études.

3.1. Tendinopathies

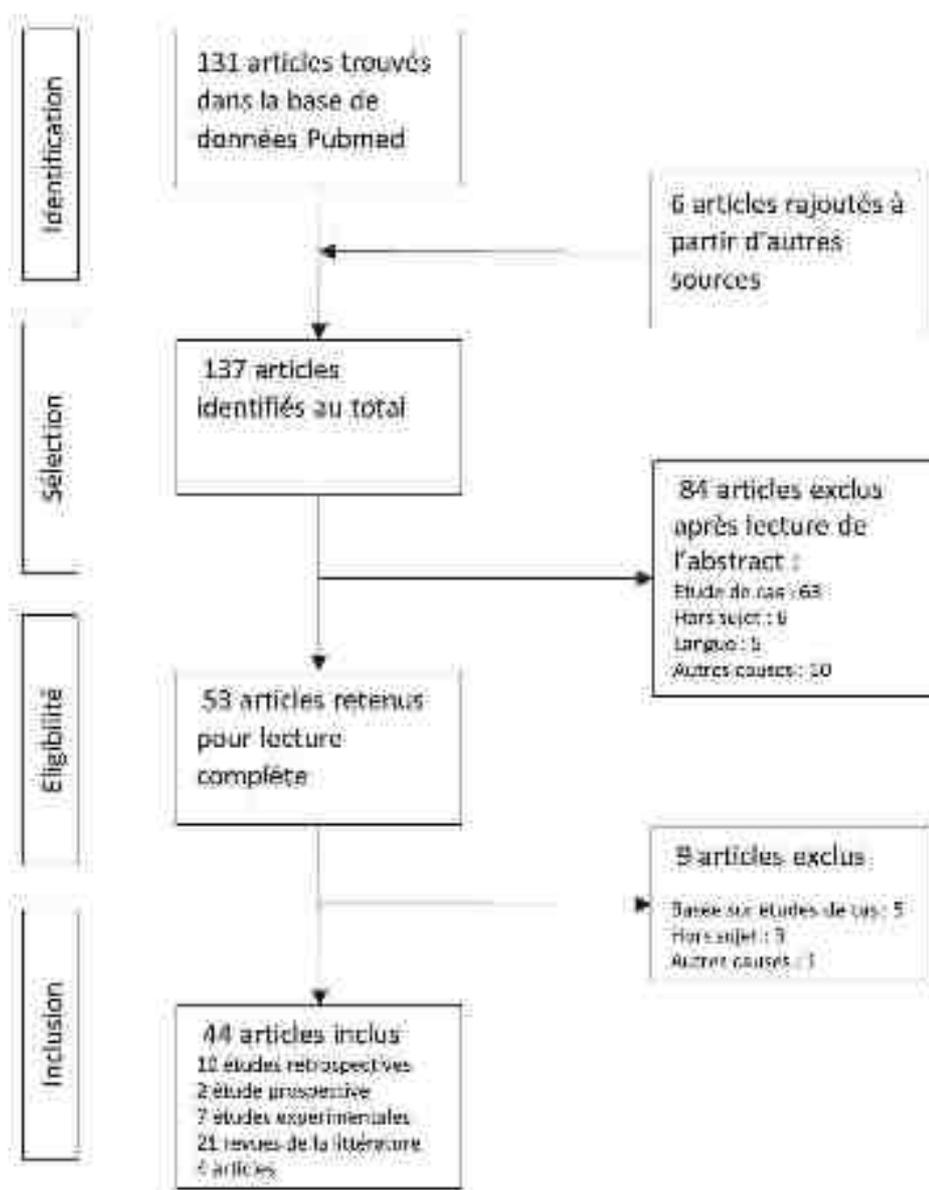


Figure 5 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les tendinopathies

Le premier cas de tendinopathie d'Achille a été publié en 1983, par Bailey et al. Ils décrivent un patient de 56 ans, transplanté rénal, qui a reçu une antibiothérapie par norfloxacine pour traiter une infection urinaire. La première rupture tendineuse a été documentée en 1988 par McEwan et al. (30,31)

Les études trouvent une majoration du risque de tendinopathies et de rupture tendineuse sous fluoroquinolones. La plupart des études sont sous forme d'analyse rétrospective de données de cohorte sur différentes bases de données dans le monde (voir Annexe 3) (32–42). Ces résultats sont confirmés par une méta-analyse de Alves et al. portant sur neuf études observationnelles. (43) Par contre, les différentes études sont très hétérogènes au niveau de leur objectifs ; certaines étudient la tendinopathie d'Achille, d'autres la rupture du tendon d'Achille et d'autres les tendinopathies en général. Nous allons essayer d'approfondir par la suite, les mécanismes, le diagnostic et la prise en charge des tendinopathies.

3.1.1. Anatomie

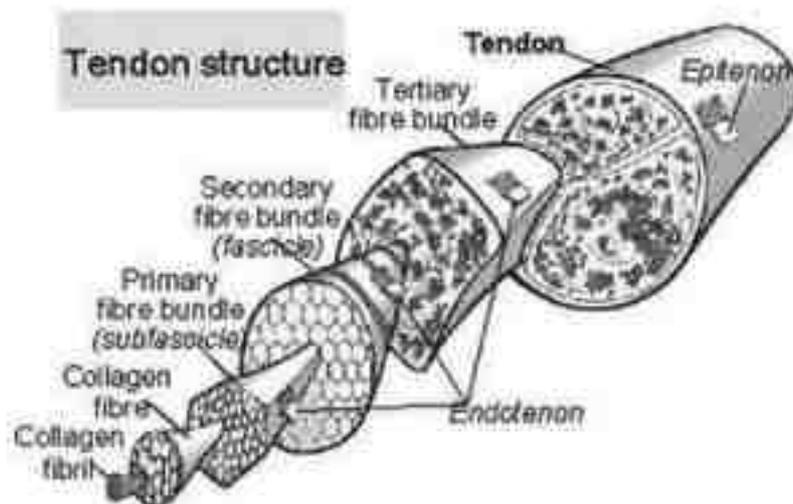


Image 5 : Organisation anatomique d'un tendon sous forme de schéma simplifié (44)

Pour comprendre les lésions tendineuses, nous allons élucider l'anatomie du tendon.

Un tendon est formé de plusieurs sous-unités qui sont constituées d'amas de fibres et de cellules baignant dans la matrice extra-cellulaire. Les fibres sont composées d'élastine et des fibrilles de collagène, qui sont des protéines structurales. Le tendon d'Achille contient surtout du collagène de type 1 et 3, en général 90% de type 1 et 10% de type 3. Les fibrilles de collagène de type 1 sont organisées de manière parallèle et forment un groupe; le collagène de type 3 se trouve autour. Le collagène est produit par des cellules tendineuses, appelés fibroblastes ou ténocytes. (45,46) Les amas de fibres se regroupent pour former des faisceaux, accompagnés chacun par des nerfs ainsi que de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les faisceaux sont entourés de l'endotendon. Les ténocytes et ténoblastes constituent 90% des cellules, le reste étant des chondrocytes et des cellules vasculaires, synoviales ou musculaires. (31,42,44,45,47)

La matrice extracellulaire est très importante pour l'équilibre d'un tendon (force, stabilité et élasticité) et les protéoglycans dans la matrice extra-cellulaire ont un rôle d'échafaud pour les cellules. Lors d'un traumatisme, le tendon produit de manière physiologique du collagène de type 1 et 3 pour assurer sa réparation. (46,48)

La demi-vie du collagène est de 300 jours, un problème structural peut donc avoir un impact pendant plusieurs années. (47)

La communication entre matrice extra-cellulaire et ténocytes est assurée par des récepteurs transmembranaires nommés intégrines qui activent entre autres le chemin des MAP-kinases. Les intégrines nécessitent des cations, comme le magnésium, pour leur fonctionnement. (48)

3.1.2. Histologie et physiopathologie

Histologiquement, les tendinopathies liées aux fluoroquinolones ressemblent aux lésions de surutilisation de tendons d'athlètes. La structure des fibres est anormale, il y a une hypercellularité, une présence de fibrose et une majoration de la matrice extracellulaire avec néo-vascularisation. (49)

Nous allons essayer d'expliquer plus précisément les mécanismes pouvant aboutir à ces images histologiques.

Selon les différents auteurs, la tendinopathie est multifactorielle et un mécanisme clair n'a pas encore été trouvé. Plusieurs hypothèses ont été émises et prouvées par des études expérimentales in vitro ou sur des animaux. Elles peuvent être classées en 5 catégories :

3.1.2.1. Formation de radicaux libres et dérivés réactifs de l'oxygène

Il a été démontré que les fluoroquinolones inhibent la topoisomérase mitochondriale, celle-ci ayant une forte ressemblance aux topoisomérases bactériennes. Ceci provoque une toxicité mitochondriale avec production de radicaux libres et dérivés réactifs de l'oxygène. Les radicaux libres provoquent un stress oxydatif entraînant des mutations et des arrêts de prolifération cellulaire par endommagement de l'ADN. Ils peuvent déclencher en outre l'induction de métalloprotéinases. (48,49)

3.1.2.2. Dégradation de la matrice extracellulaire et altération du collagène ; rôle des métalloprotéinases

Les métalloprotéinases (MMP) sont des endopeptidases qui jouent un rôle dans le catabolisme des constituants de la matrice extracellulaire comme les protéoglycans ou le collagène. (50)

Une hyperexpression des métalloprotéinases MMP-1, MMP-2 et MMP-13 conduit à un amincissement des fibres de collagène de type 1 ce qui résulte dans une fragilisation du tendon.

(42) MMP-2 et MMP-9 sont responsables de la lyse du collagène. Les auteurs ont vu que physiologiquement lors d'une tendinopathie inflammatoire non médicamenteuse, il y a une surexpression de MMP-2 alors que lors d'une rupture traumatique, c'est MMP-9 qui joue un rôle principal. Les métalloprotéinases sont inhibées par l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases. Leur équilibre garantit un bon fonctionnement tendineux. (47) Une étude

Taiwanaise effectuée sur les tendons d'Achille et fibrocytes de rats montre une majoration de

l'expression de MMP-2 après administration de ciprofloxacine, avec une diminution de la quantité de collagène 1 et une augmentation de sa dégradation. Ceci pourrait être à l'origine d'une tendinopathie. (45) En complément, une étude sur un tendon d'Achille humain, mis en contact in vitro avec des fluoroquinolones, a montré une augmentation de MMP-1 et 13. Cet effet est dépendant de la dose de fluoroquinolone utilisée et de la durée de mise en contact (temps et dose-dépendante). (51)

A noter que MMP-1 et 13 sont connues pour être impliquées dans la dégénération tissulaire vue dans l'arthrite rhumatoïde. (49)

3.1.2.3. Propriétés chélatrices

La communication entre les cellules et la matrice extra-cellulaire est assurée par des récepteurs de transduction du signal transmembranaire dont font partie les beta-1 intégrines. Celles-ci activent entre autres les voies de signalisation des MAP-kinase et contrôlent la prolifération, différenciation et survie des ténocytes. Elles peuvent induire la mort cellulaire programmée en cas de dysfonctionnement. (46)

L'hypothèse est émise que la perturbation des voies de signalisation est surtout due à une chélation d'ions, les fluoroquinolones ayant des propriétés chélatrices pour les ions bi- et trivalents (calcium, magnésium, aluminium, zinc et fer). (47,49,51) Plus spécifiquement, la chélation du magnésium conduit à un dysfonctionnement du chemin de signalisation des intégrines (stimulateur qui active le chemin des Map-kinases) qui activent par la suite des protéines de signalisation nommées SHC et ERK ½, qui sont importantes pour la différenciation et la survie cellulaire. (48,51) L'inhibition de ERK ½ induit l'apoptose ce qui engendre la création de radicaux libres. (48,49)

La vascularisation des tendons étant pauvre, les agents chélatés et les radicaux libres ne peuvent pas être évacués et dérangent le fonctionnement métabolique du tendon. (48)

Les fluoroquinolones sont aussi chélateurs de fer ce qui altère la maturation du collagène à cause de l'inhibition de deux hydroxylases nécessaires à la maturation finale du collagène (Prolyl 4-hydroxylase et lysyl hydroxylase). (47)

3.1.2.4. Altération de l'activité et prolifération des ténocytes

L'inhibition de la prolifération des chondrocytes et ténocytes a également été observée. Cet arrêt est dû au blocage de la phase de réplication cellulaire suite à une inhibition de cyclines (protéines impliquées dans le cycle cellulaire) et de kinases responsables de la réplication (cycline-B et CDK-1), engendrant un mauvais alignement chromosomal durant la phase de division et de maturation causant un arrêt de la prolifération cellulaire. (47,49)

3.1.2.5. Diminution de la migration cellulaire par diminution de phosphorylation de la focal adhesion kinase (FAK)

La focal adhesion kinase est une protéine qui peut, en mode activé, enclencher des voies de signallement comme la voie des MAP-kinase.(52) Elle est activée par phosphorylation et le contact avec les intégrines extracellulaires. (47) Cette kinase régule l'adhésion cellulaire, la migration et la survie des cellules tendineuses. Une diminution de la phosphorylation de cette kinase a été mise en évidence in vitro par Tsai et al., causant la baisse de la migration des ténocytes lors de la mise en contact avec la ciprofloxacine. (53) La ciprofloxacine inhibe le gène Top2 β , responsable de l'enroulement de l'ADN, induisant un blocage de la transcription de l'ADN, ce qui diminue la prolifération et différenciation cellulaire. (53) La diminution de la migration a été confirmée sur des ténocytes de rat par Chang et al., ceci surtout pour des cellules plus âgées. (54)

3.1.3. Clinique

La tendinopathie se manifeste en général par une douleur aiguë, pouvant être associée à un œdème. Rarement les patients décrivent une impression de déchirement indolore, associée à un

bruit. Dans 95% des cas le tendon d'Achille est touché. L'atteinte d'autres tendons est possible : tendons patellaires, tendon bicipitale et tricipitale, tendons de la coiffe des rotateurs, du fléchisseur du pouce, du court fibulaire et de la hanche. Le délai de tendinopathie est très variable, l'intervalle s'étendant de quelques heures après la prise à plusieurs jours. En général, elle survient dans les deux semaines après le début de l'antibiothérapie. (30,31)

3.1.4. Facteurs de risque

Le risque de tendinite dans les trente jours après prescription de fluoroquinolones a été calculé à 48 pour 100'000 prescriptions et le risque de rupture tendineuse de 4 à 6 pour 100'000 prescriptions dans la population générale au Royaume-Uni. (32) Une étude similaire a mis en évidence un excès de risque de 3.7 par 10'000 patients-années en Angleterre pour la rupture tendineuse. (34)

Deux principaux facteurs de risque de tendinopathie sous fluoroquinolones sont ressortis de plusieurs études rétrospectives : un âge supérieur à soixante ans et la prise concomitante de cortisone. (32,34–37,55–57) Une étude sur une cohorte italienne a conclu qu'une rupture achilléenne survient pour 979 traitements par fluoroquinolones avec l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes et qu'une rupture achilléenne survient pour 1638 patients âgés traités de plus de 60 ans. (36) Une autre étude conclut à une majoration du risque de rupture achilléenne pour la prise concomitante de cortisone orale de quatre fois plus que pour la prise de fluoroquinolones seules. (41)

D'autres facteurs de risque ont été trouvés par les différents auteurs : Wise et al. ont mis en évidence, pour une population en médecine générale, une relation entre tendinopathie et un indice de masse corporelle inférieur à 30 kg/m². Par contre, la rupture tendineuse serait influencée par le sexe féminin et l'obésité. (32) La diminution de la fonction rénale, la dialyse et la transplantation d'organe constituent aussi des facteurs de risque. (48)

Bien sûr il faut prendre en compte les facteurs de risque de tendinopathie en général. Ils peuvent influencer le risque de tendinopathie lors de la prise de fluoroquinolones. Il s'agit de l'obésité (IMC >30kg/m²), le diabète de type 2, l'hyperparathyroïdie, l'hypothyroïdie, la goutte et les autres maladies rhumatismales comme le lupus érythémateux systémique ou la spondylarthrite ankylosante, les antécédents personnels et familiaux, le sexe mâle et l'activité physique. (31,37,58)

Selon Stephenson et al. la prise concomitante de statines augmenterait le risque de tendinopathie sous fluoroquinolones, mais ceci n'a pas été étudié par les autres auteurs. (59)

Concernant la toxicité selon molécule, les différentes études ne sont pas cohérentes. Les auteurs se contredisent pour la lévofloxacine. En effet, les uns disent que la lévofloxacine est la fluoroquinolone la plus sûre en ce qui concerne les tendinopathies (60), alors que plusieurs autres études suggèrent que la lévofloxacine aurait le plus d'effets tendineux par rapport à la ciprofloxacine et la moxifloxacine. (31,48,55,61–63) Selon Chinen et al. les fluoroquinolones de troisième génération provoquent moins de tendinopathies que celles des générations d'avant. La moxifloxacine serait donc plus adaptée à la prescription chez un athlète. (33)

3.1.5. Prise en charge

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Par contre, en cas de doute ou si l'évolution clinique est défavorable, une mise au point par une échographie ou une IRM peut être faite. Des zones hypoéchogènes et un épaissement du tendon sont des signes de dommage tendineux en échographie. (30,58)

La prévention est l'élément-clé : Expliquer les risques aux patients lors de la prescription, limiter les exercices physiques intenses et arrêter les fluoroquinolones ainsi que la mise en charge dès le premier signe de tendinopathie. (55)

Il faut faire attention à l'interaction entre fluoroquinolones et la corticothérapie ; surtout pour les athlètes traités par une corticothérapie inhalée ou orale. (31)

Concernant la prise en charge, deux phases de rééducation sont décrites : d'abord une mise au repos et le port d'une attelle pour permettre une récupération des dommages provoqués, puis la rééducation active avec mise en charge progressive. (31)

Dans le cas d'une tendinite d'Achille, la prescription d'une talonnette peut partiellement décharger le tendon. Dans le cas d'une suspicion de rupture totale ou partielle, le patient doit être adressé en milieu spécialisé pour deuxième avis. (58)

Si le médecin a une forte suspicion de tendinopathie induite par les fluoroquinolones, le patient doit éviter de prendre cette classe d'antibiotiques au futur. Si la prescription à une personne âgée ou sous corticothérapie est nécessaire, il faut surveiller les patients et donner l'antibiotique à la plus courte durée nécessaire et à la plus petite dose. (31,32)

L'efficacité de traitements médicaux alternatifs, dont les traitements anti-oxydants, en préventif ou curatif, n'est pas prouvée. L'injection locale de plasma riche en plaquettes a amélioré les lésions in vitro et pourrait constituer un traitement futur. Des recherches dans ce domaine sont nécessaires avant l'application clinique. (64,65)

3.2. Anévrisme vasculaire

3.2.1. Généralités

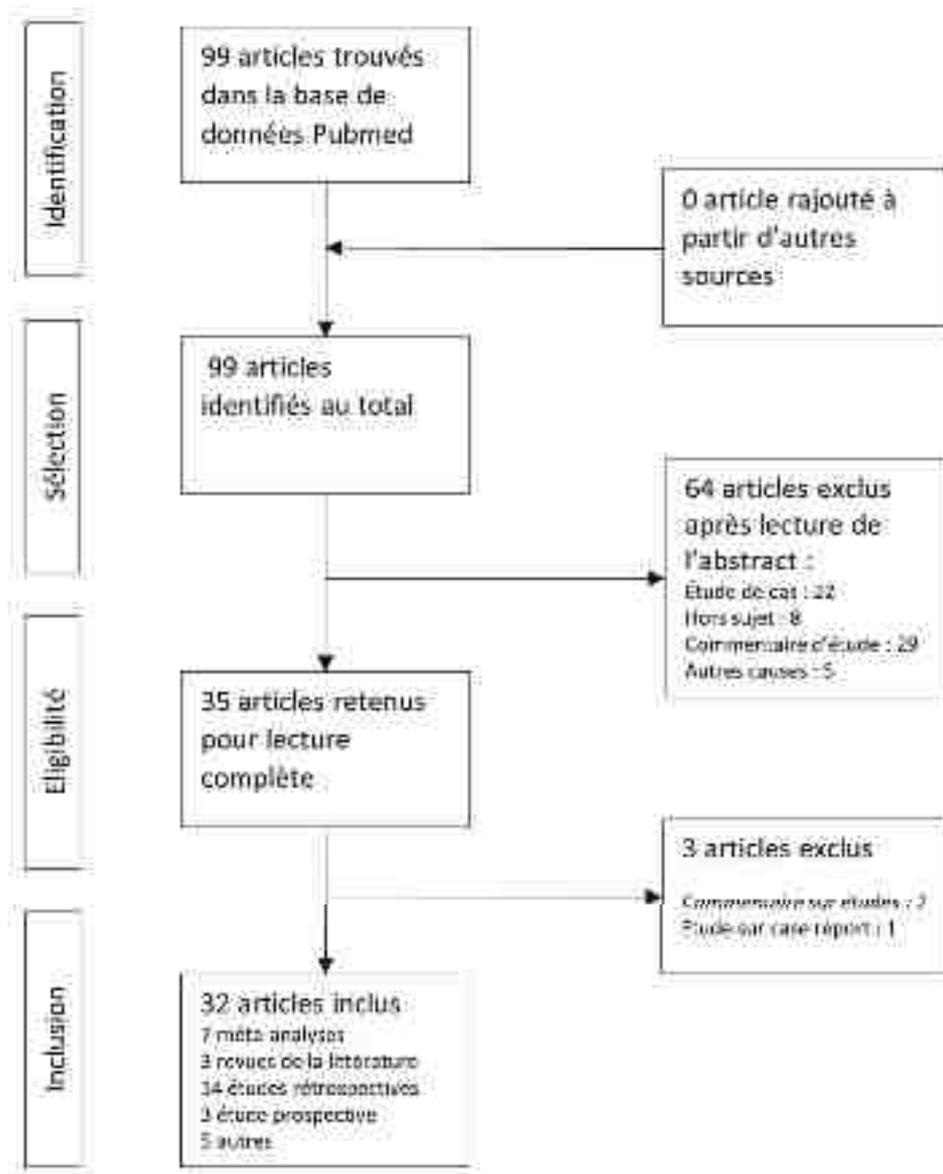


Figure 6 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les anévrismes

Parmi les articles retenus nous avons trouvé 7 méta-analyses. (66–72) Ces méta-analyses regroupent et traitent les données de la plupart des autres études trouvées lors de notre recherche. Nous nous sommes donc basés sur le résultat des méta-analyses, leur niveau de preuve étant plus élevé que celui d'une étude rétrospective. Nous avons regroupé les différents

résultats des méta-analyses sous forme de tableau (voir Annexe 4), pour avoir une meilleure estimation du risque.

Les autres études incluses nous ont permis d'approfondir les aspects physiopathologiques et cliniques de la problématique.

Nous nous sommes concentrés surtout sur les lésions aortiques comme nous n'avons trouvé que très peu d'études au sujet des autres artères (deux études sur la dissection cervicale et une sur l'anévrisme intra-crânial). (73–75)

3.2.2. Anatomie et histologie

Tout comme le tendon, les parois artérielles sont constituées de collagène et de fibres élastiques. L'aorte est riche en collagène de type 1 et 3. Un anévrisme de l'aorte est une dilatation localisée ou diffuse du vaisseau avec une majoration d'au moins 50% de son diamètre. La dilatation peut être située à tous les niveaux de l'aorte, on distingue souvent entre anévrisme thoracique et abdominal. La dissection constitue la séparation des couches de la paroi artérielle avec comme résultat une fausse lumière. La dissection et la rupture anévrysmale sont des pathologies graves et mortelles constituant une urgence thérapeutique. (66,76)

Histologiquement, les lésions observées dans la paroi anévrysmale de l'aorte thoracique sont différentes des anévrysmes abdominaux. Au niveau thoracique il y a une dégradation de la média, par fragmentation avec perte des fibres élastiques et des cellules musculaires lisses, des défauts dans l'architecture du collagène et des protéoglycans ainsi qu'une infiltration cellulaire. À l'étage abdominale, la dégradation de la matrice extra-cellulaire et la perte des cellules musculaires lisses sont observées, mais il y a une composante plus importante d'infiltration de macrophages, neutrophiles, lymphocytes et mastocytes. La dégradation de la matrice extra-cellulaire peut être causée par un déséquilibre des métalloprotéinases. (76)

Nous savons que les fluoroquinolones interagissent sur l'activité des métalloprotéinases au niveau tendineux. Une des hypothèses physiopathologiques émises par les auteurs est donc une destruction de la matrice extra-cellulaire et du collagène avec création d'anévrysme par le déséquilibre des métalloprotéinases. (77,78) Les autres hypothèses évoquent la capacité de chélation des fluoroquinolones pour le fer et le cuivre et la production d'espèces réactives à l'oxygène due à l'atteinte mitochondriale. (66,68,76)

LeMaire et al. ont essayé de nous fournir une preuve en faisant une étude expérimentale sur des souris Marfan. Le syndrome de Marfan chez l'homme est une anomalie génétique conduisant à une fragilité du tissu conjonctif avec, entre autres, un risque augmenté de création d'anévrysmes surtout thoraciques. Après administration de ciprofloxacine à des souris Marfan et des souris contrôles, à dose équivalente à la dose thérapeutique humaine de 500 milligrammes, les auteurs ont mis en évidence une augmentation du diamètre aortique avec création d'anévrysmes chez les souris Marfan. Histologiquement, par rapport aux souris contrôles, ils ont vu une majoration de la désorganisation des fibres élastiques et de cellules apoptotiques tout comme une altération du tissu conjonctif. Au niveau biochimique, ils ont mis en évidence une augmentation des MMP-2 et 9 et une baisse de lysyl oxidase chez les souris contrôles traitées par ciprofloxacine. En effet, les souris Marfan avaient à la base moins de lysyl oxidase dans la paroi artérielle et l'administration de l'antibiotique n'a pas causé une baisse significative. La lysyl oxidase est une enzyme qui est importante pour la stabilité de la paroi aortique, surtout lorsqu'il y a une maladie du tissu conjonctif sous-jacente. Elle est dépendante du cuivre et catalyse la formation de liaisons entre fibres de collagène et lamelles élastiques. (79)

Lemaire a également fait une autre étude sur des souris plus susceptibles de faire une dissection aortique (alimentation riche en lipides et traitement spécifique par angiotensine), et de nouveau il y a eu diminution de lysyl oxidase et de MMP-9 avec lésion des fibres élastiques, majoration

des espèces réactives à l'oxygène avec dommages mitochondriaux. L'apoptose observée est expliquée par la production d'espèces réactives à l'oxygène au niveau mitochondrial, due à la lésion de l'ADN mitochondriale par l'inhibition de la topoisomérase. (76,80)

3.2.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque pour le développement des anévrismes en général sont bien connus: âge avancé, sexe mâle, tabagisme, athérosclérose, hypertension artérielle, antécédent familial et maladies génétiques comme par exemple le syndrome de Marfan ou d'Ehlers-Danlos. (78)

Par contre les facteurs de risque de développer un anévrisme ou une dissection anévrysmale sous fluoroquinolones sont nettement moins étudiés que pour les tendinopathies. L'utilisation prolongée, supérieure à 2 semaines, a été associée à une augmentation du risque dans l'étude rétrospective de Lee et al. (81) L'âge supérieur à 35 ans a été impliqué également avec une majoration du risque d'après Newton et al. (82)

Parmi les articles lus, nous n'avons pas trouvé de réponse à la question quelle fluoroquinolone est associée avec le plus grand risque d'évènement vasculaire anévrysmal. Jun et Fang observent que quelques études mentionnent la lévofloxacine, comme pour les tendinopathies. Nous n'avons pas trouvé d'étude ayant comme critère de jugement principal la différence entre les fluoroquinolones, donc la question reste sans réponse pour le moment. (76)

3.2.4. Conduite à tenir

Qu'est-ce cela veut maintenir dire pour le médecin généraliste ?

En lisant les différentes méta-analyses, nous avons trouvé que les estimations du risque diffèrent légèrement selon les auteurs, mais nous pouvons retenir que le risque d'anévrisme ou de dissection aortique double sous fluoroquinolones par rapport au risque de la population générale ou versus un antibiotique de contrôle. Mais même si le risque double, il reste très bas.

Wee et al. nous ont fourni un tableau très intéressant dans leur méta-analyse. Ils ont calculé le Number Needed to Harm (nombre de patients devant être exposés avant d'avoir un évènement non désiré) en fonction de l'incidence d'anévrisme dans la population générale. A noter que cette incidence varie avec les facteurs de risque et l'âge des patients. Donc en prenant une incidence d'anévrisme aortique entre 5 et 300 par 100'000 patients-années, ils retrouvent un Number Needed to Harm se situant entre 20'408 et 340 patients pour un traitement de fluoroquinolones d'au moins 3 jours. Ils ont fait la même démarche pour le risque de dissection ou de rupture anévrysmale. L'incidence dans la population générale varie de 5 à 150 événements par 100'000 patients-années. Il faudrait donc traiter entre 20'408 et 483 patients pendant 3 jours pour provoquer un évènement. (72)

En ce qui concerne les autres types d'artériopathies, l'étude observationnelle de Maumus et al. ne permet pas de mettre en évidence une majoration de risque d'anévrisme intracrânien sous fluoroquinolones. (75) L'étude cas-contrôle de Del Zotto et al. a conclu à une majoration du risque pour la dissection spontanée de l'artère cervicale sous fluoroquinolones, surtout chez la femme. (73)

3.3. Neuropathie périphérique

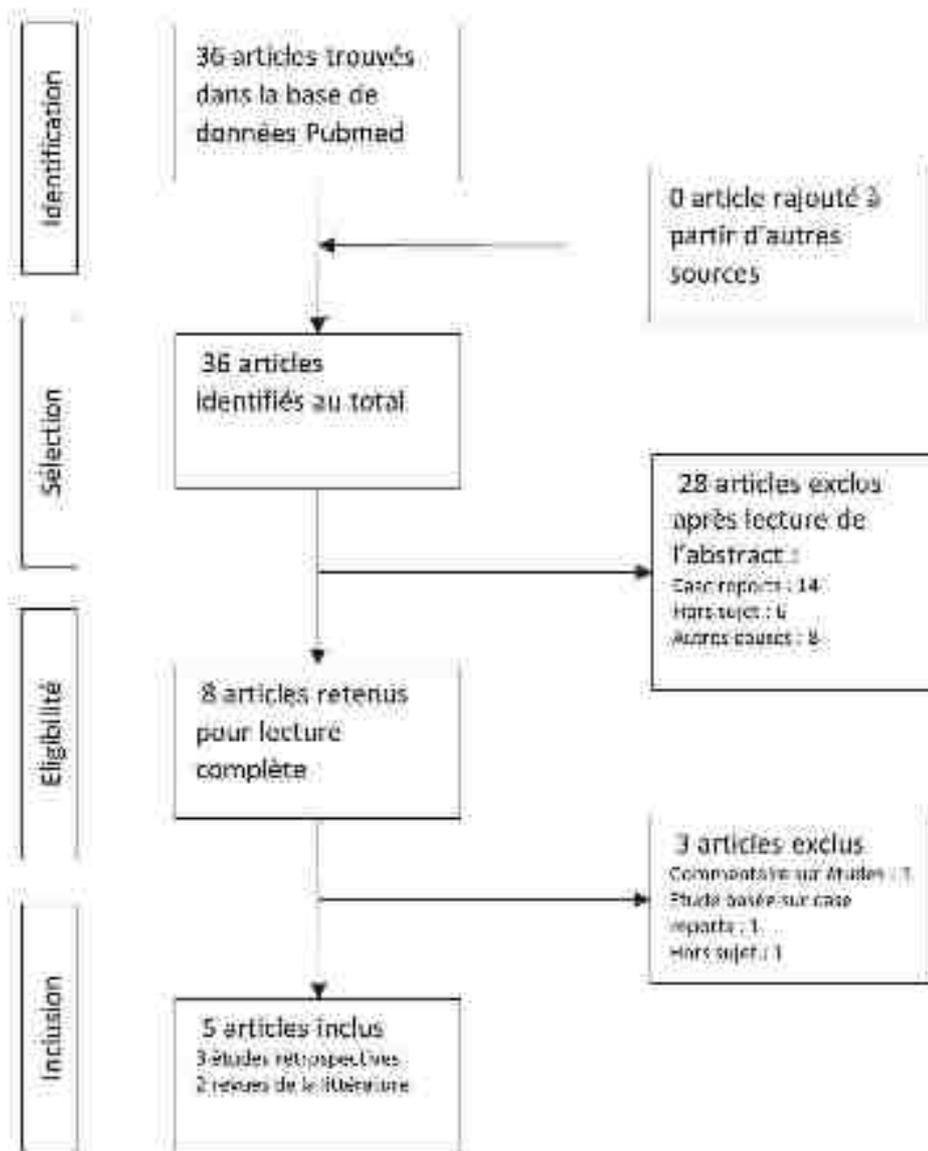


Figure 7 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les neuropathies

En Annexe 5 nous avons regroupé, sous forme de tableau, les 3 études rétrospectives incluses et leurs résultats. (83–85)

La neuropathie constitue l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs périphériques. L'incidence est de 1 à 61 par 1000 personnes-années dans la population générale. Les causes peuvent être multiples : diabète, alcool, virus de l'immunodéficience humaine ou encore cause

médicamenteuse (par exemple nitrofurantoïne, métronidazole ou phénytoïne). (83) La neuropathie se manifeste par des douleurs neuropathiques incluant des sensations de brûlure, des paresthésies, dysesthésies, mais aussi par une anesthésie cutanée ou une allodynie. (86)

La revue sur les neuropathies nous a fourni beaucoup moins de résultats que pour les 2 chapitres précédents. L'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux avait lancé au début des années 2000 un premier avertissement suite à une analyse d'études de cas par Hedenmalm et al. en 1996, puis un deuxième en 2013 suite à une augmentation des études de cas. (87) Nous avons trouvé deux études épidémiologiques sur les neuropathies et une sur le risque de développer un syndrome du canal carpien : il s'agit d'études rétrospectives cas-témoin nichées dans des cohortes, publiées en 2014, 2017 et 2019 respectivement. Toutes les trois ont des résultats similaires ; les auteurs ont trouvé des résultats significatifs entre la prise de fluoroquinolones et le diagnostic de neuropathies. Les populations étudiées ne sont pas comparables ; les bases de données utilisées proviennent des États-Unis et du Royaume-Uni. (83–85)

Concernant la physiopathologie des neuropathies, les auteurs n'ont pu émettre que des hypothèses. Elles seraient dues soit à la compression nerveuse suite à une tendinopathie, soit au récepteur à l'acide gamma-aminobutyrique (mécanisme similaire aux psychoses). Les facteurs de risque de développer une neuropathie sous fluoroquinolone ne sont pas connus jusqu'à présent, il y a une suspicion de majoration de risque pour les hommes ayant un âge supérieur à 60 ans. Il faut faire attention lors de la prescription de fluoroquinolones aux patients ayant des facteurs de risque de neuropathie. (83)

Le risque de neuropathie ne semble pas différer selon la fluoroquinolone prescrite. (85)

Morales et al. ont calculé un Number Needed to Harm pour un traitement de 10 jours : il faut traiter 152'083 patients pour avoir un cas de neuropathie. (83)

3.4. Valvulopathie

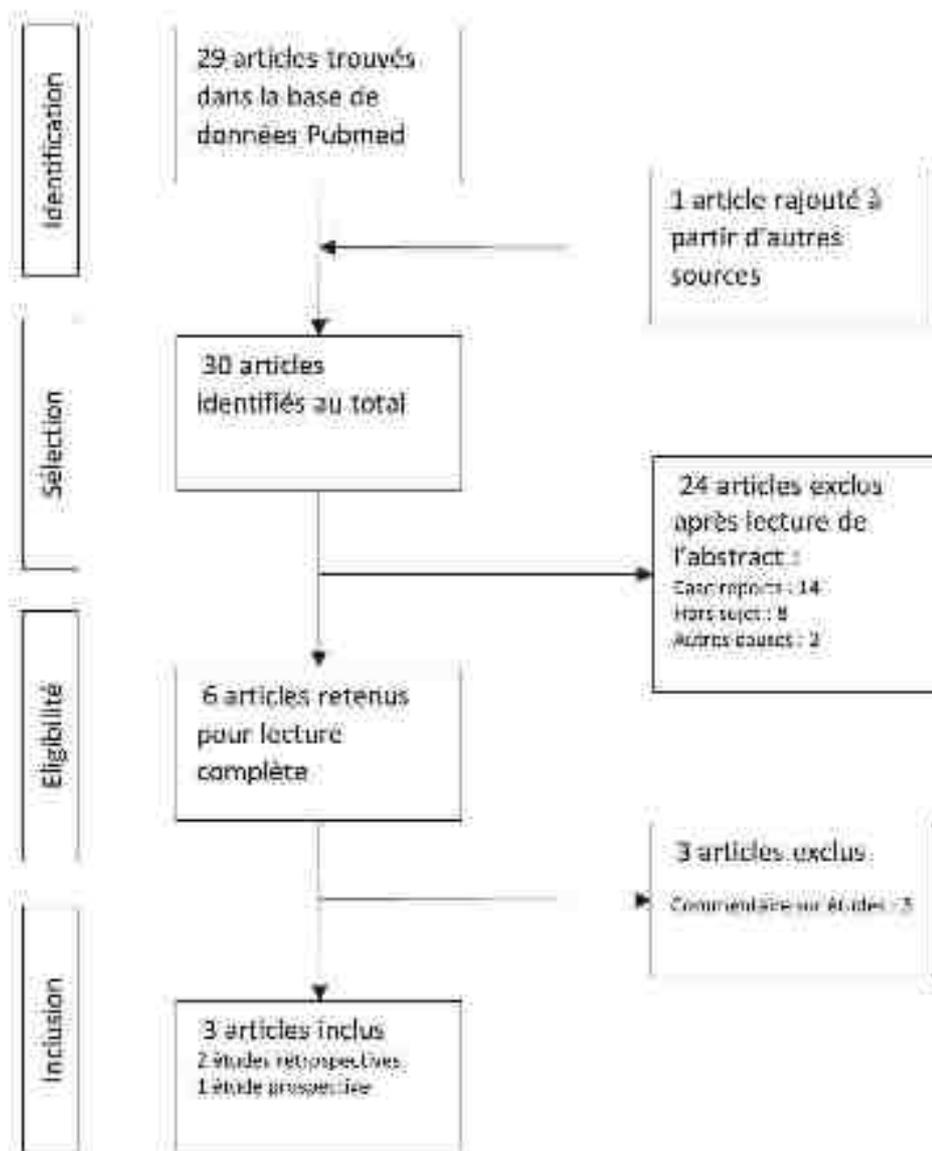


Figure 8 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les valvulopathies

Les valvulopathies constituent l'ensemble des lésions au niveau d'une des quatre valves cardiaques. Ces lésions peuvent constituer des rétrécissements ou des instabilités avec fuite ou régurgitation.

Les avertissements de 2020 de l'Agence Européenne du Médicament au sujet des valvulopathies cardiaques en lien avec les fluoroquinolones sont basés sur une étude cas-

témoin nichée d'Etminan et al. et une étude expérimentale de Guzzardi et al. Elles ont montré une majoration du risque de valvulopathies pour une utilisation en cours (début de prise entre 0 et 30 jours avant l'évènement analysé) et récente (début de prise entre 30 et 60 jours avant l'évènement analysé) de fluoroquinolones par rapport à l'amoxicilline et l'azithromycine. (88) Guzzardi et al. ont pu montrer en 2018 sur des fragments d'aorte humaine qu'il y avait surtout une altération du tissu conjonctif avec dérégulation des métalloprotéinases 2 et des inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMP-1 et 2), proportionnelle à la concentration de fluoroquinolones appliquée. La conclusion était une mise en garde de l'utilisation chez des patients ayant un trouble connu du tissu conjonctif, des aortopathies ou valvulopathies et une hypertension artérielle. (89)

En 2021, Strange et al. ont refait une étude similaire à celle d'Etminan et al., mais sur une cohorte d'une base de données du Danemark. Ils ont analysé l'impact de la ciprofloxacine et de la moxifloxacine sur les diagnostics de régurgitation mitrale ou aortique, comparé à la pénicilline V (traitement standard des pneumonies au Danemark) et en deuxième temps à l'amoxicilline et l'azithromycine. Il n'y a eu aucune majoration du risque significative dans leurs analyses. (90)

Les résultats chiffrés des études rétrospectives peuvent être trouvés en Annexe 6.

3.5. Psychose

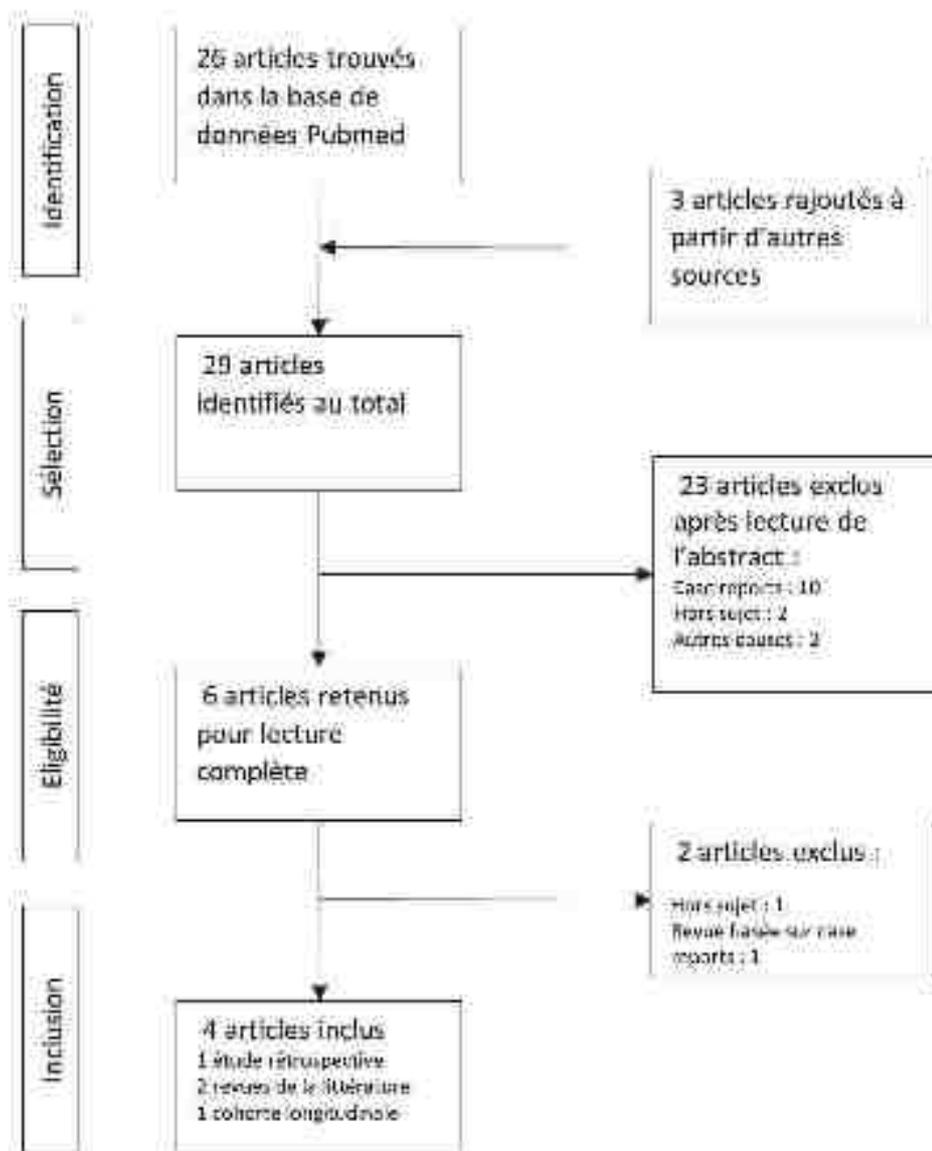


Figure 9 : Diagramme de flux des résultats de recherche sur les effets indésirables psychiatriques

La psychose se définit par la perte de contact avec la réalité avec ou sans hallucinations ou fausses croyances. (91) Pour ce chapitre nous avons essayé de trouver des articles étudiant le lien entre la prise de fluoroquinolones et des symptômes psychotiques.

Peu d'études ont été réalisées sur les effets psychotiques des fluoroquinolones. L'étude rétrospective de Sellick et al., réalisée en 2018, analyse une base de données états-unienne sur

des patients vétérans hospitalisés. Les résultats sont peu applicables à la médecine générale au Luxembourg, mais n'ayant que très peu d'autres études nous avons décidé de la décrire quand même. Les auteurs ont trouvé que l'administration de fluoroquinolones pour au moins 48 heures a été en relation avec une augmentation des événements neuropsychiatriques, comme le délire. Ceci surtout sous ciprofloxacine et moxifloxacine. Tous les effets indésirables neuropsychiatriques mis en évidence étaient de nature hyperactive, parfois associés à des hallucinations pour certains. Le risque augmente significativement de 1.06 (intervalle de confiance de 95% 1.02-1.10) par année d'âge à partir de l'âge de 22 ans. Les facteurs de risque mis en évidence étaient l'âge avancé (moyenne d'âge de 79 ans versus 71 ans pour les patients sous fluoroquinolones n'ayant pas développé de psychose), la baisse de la clearance de créatinine, la maladie de Parkinson et la co-administration d'antipsychotiques. (92)

La cohorte longitudinale de Grahl et al. étudie les effets de différents antibiotiques sur des patients en réanimation. Ils n'ont pas trouvé de lien entre symptômes psychiatriques et la prise de fluoroquinolones. (93)

Concernant le mécanisme de ces troubles, plusieurs hypothèses sont émises. Tout d'abord, une compétition entre l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et les fluoroquinolones au niveau du récepteur central de l'acide gamma-aminobutyrique est évoquée. En effet, les fluoroquinolones sont structurellement semblables à l'acide gamma-aminobutyrique surtout par leur chaîne latérale en position 7. Ainsi ils peuvent déplacer l'acide gamma-aminobutyrique du site de liaison au niveau du récepteur ce qui peut être épiléptogène (prouvé in vitro pour la trovafloxacine, une autre fluoroquinolone) et potentiellement provoquer d'autres effets neuropsychiatriques. Une deuxième hypothèse est que les effets sont dus à un effet agoniste de N-méthyl-D-aspartate et son récepteur ionique, observé in vitro et non pas in vivo. Troisièmement, l'hypomagnésémie semble avoir une influence sur le fonctionnement des récepteurs in vitro ; les propriétés chélatrices des fluoroquinolones joueraient de nouveau un

rôle. Finalement, la ciprofloxacine interagit lors de la métabolisation des médicaments avec la Cytochrome P450 1A2. Une augmentation des concentrations des médicaments antipsychotiques comme la clozapine résulterait dans une symptomatologie psychotique. (92,94,95)

Un des facteurs de risque mentionnés auparavant était l'âge. Ceci peut s'expliquer par un changement de l'absorption et de la distribution médicamenteuse dans le corps. A partir de 75 ans il y a une perte de masse musculaire et une augmentation de la masse lipidique. La distribution de molécules lipophiles se fait de manière différente. De plus, les patients âgés sont plus à risque d'avoir un début de trouble neurologique ou athérosclérotique fragilisant le système nerveux central. (95)

Nous n'avons pas trouvé de données de risque pour les différentes fluoroquinolones individuellement, sauf pour la lévofloxacine. Les auteurs ont mis en évidence moins d'effets neuropsychiatriques que pour les autres fluoroquinolones. L'hypothèse posée est qu'elle provoquerait moins d'effets centraux, car elle pénètre moins bien la barrière hémato-encéphalique. Mais cette molécule est la moins fréquente prescrite dans les cohortes analysées, ce qui peut également expliquer le peu d'effets indésirables observés. (94)

Nous n'avons pas non plus trouvé de données sur le risque de psychose selon la durée du traitement.

3.6. Prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointe

L'intervalle QT représente le temps de repolarisation cardiaque au niveau de l'électrocardiogramme. La longueur normale d'un intervalle QT se trouve entre 420 à 440 millimètres pour les hommes et entre 440-460 millimètres pour les femmes. La prolongation physiologique de l'intervalle QT pour les femmes peut s'expliquer par l'influence de l'œstrogène. L'intervalle QT est variable sur la journée, notamment plus long lors du sommeil. Ceci est dû à l'influence sympathique et parasympathique ; il est également plus court après un repas. (14,96,97)

La torsade de pointe est une arythmie ventriculaire pouvant avoir des conséquences mortelles. (98)

Il est bien établi que certaines fluoroquinolones provoquent un allongement de l'intervalle QT. De nos jours la moxifloxacin est même utilisée en tant que contrôle positif dans certaines études expérimentales sur l'intervalle QT. (99,100) Une seule dose suffit pour allonger l'intervalle QT. L'effet est réversible. Actuellement il n'y a pas de preuve d'une augmentation des évènements indésirables cardiaques chez une population sans facteurs de risque. (101)

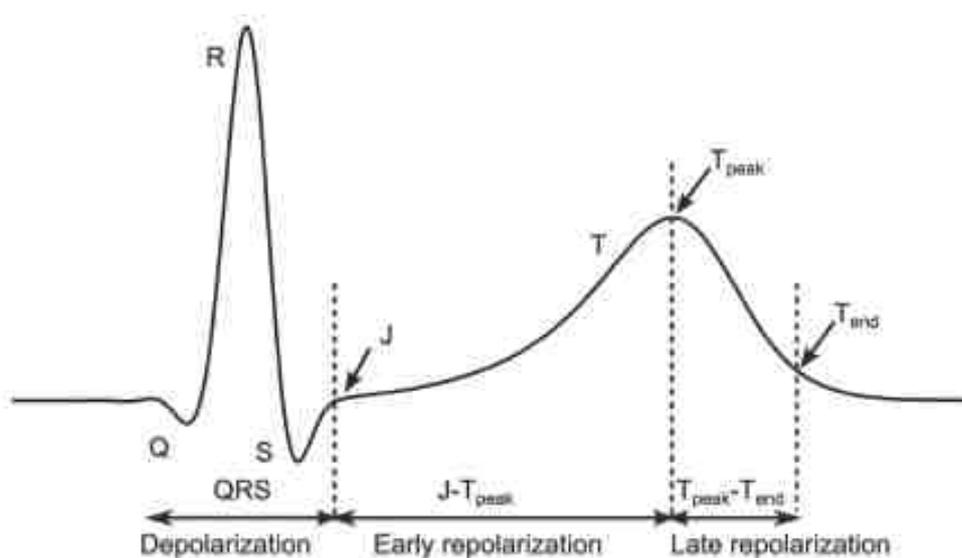


Image 6 : Tracé d'électrocardiogramme décrivant les phases de repolarisation (102)

Cet allongement passe par un blocage du canal potassique ce qui retarde la repolarisation par accumulation de potassium dans le myocyte. C'est un blocage de la composante rapide du canal voltage-dépendant I_{Kr} , qui est déclenchée par la dépolarisation et qui est responsable de la repolarisation précoce. Elle est exprimée par le gène HERG. Une mutation du gène HERG est responsable du syndrome QT long. Cet effet est classe-dépendant, mais dépend de la conformation structurale des molécules et est dose-dépendant. Les fluoroquinolones qui ont le plus d'effet sur le QT sont la sparfloxacine et la grepafloxacine (allongement d'environ 10 millisecondes), tous les deux retirées du marché pour cette raison. (14) I_{Kr} est également influencé par l'œstrogène. (97) La ciprofloxacine et la lévofloxacine n'ont que peu d'effet sur l'allongement du QT et uniquement à haute dose. (14,103)

Les facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QT en général sont : un trouble électrolytique, un trouble métabolique comme l'hypothyroïdie, des troubles cardiaques congénitaux et une prise médicamenteuse (psychotropes, antihistaminiques, autres antibiotiques comme les macrolides, les antifongiques comme le fluconazole). Les facteurs prédisposants pour un allongement sous fluoroquinolones sont : le sexe féminin, un trouble cardiaque structural, une co-administration de molécules allongeant le QT, un trouble hépatique ou rénal induisant une diminution de l'élimination des fluoroquinolones, un trouble électrolytique comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, une bradycardie, un QT long congénital ou un allongement du QT avant le traitement. (14,101,104,105)

Le seul blocage du canal potassique n'est pas suffisant pour déclencher une torsade de pointe. Il faut une combinaison de plusieurs facteurs de risque prédisposants. (104)

Concernant le risque d'avoir un évènement cardiaque important pour les trois fluoroquinolones étudiées, les études ne sont pas unanimes ; le nombre de prescriptions causant un évènement

varie entre 1 pour 2222 prescriptions et 1 pour 50'000 prescriptions selon l'étude ; il s'agit pour la plupart d'études rétrospectives de faible niveau de preuve peu comparables à cause de leur méthodologie différente. (106) La méta-analyse de Liu et al. de 2017, incluant 16 études, montre un dédoublement du risque pour une arythmie importante sous fluoroquinolones, et une augmentation moins importante pour la mort cardio-vasculaire (risque multiplié par 1.6). Par contre il n'y avait pas de majoration du risque significative du décès de toute cause. Les auteurs ont inclus la gatifloxacine, qui est connue pour avoir plus d'effets sur l'intervalle QT. (105) Concernant les fluoroquinolones étudiées dans notre revue, selon Liu et al., le risque d'évènement cardio-vasculaire quadruple avec la moxifloxacine et reste significatif pour la lévofloxacine. Les auteurs concluent à un risque de mort cardio-vasculaire de 43 morts par 1'000'000 de prescriptions de fluoroquinolones en général, le risque de mort subite est de 160 par 1'000'000 de prescriptions. (105) D'autres auteurs décrivent une majoration du risque chez les patients hémodialysés sous moxifloxacine ou lévofloxacine, surtout s'il y a une prise concomitante de traitement influençant l'intervalle QT. (107)

3.7. Allergie

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité du corps humain à des molécules présentes dans l'environnement. (108) La réaction allergique peut être classée en deux groupes : allergie immédiate et retardée.

3.7.1. Réaction immédiate

La réaction d'hypersensibilité immédiate est soit médiée par les immunoglobulines E (IgE) soit non médiée par les IgE, mais par stimulation directe des cellules immunitaires. Les symptômes des réactions immédiates surviennent rapidement en quelques secondes à minutes. (109) Il y a différents degrés de sévérité. Les symptômes incluent du plus banal au plus grave : l'urticaire, l'angioedème, l'anaphylaxie et le choc anaphylactique. (110)

Tous les médicaments peuvent déclencher une réaction d'hypersensibilité immédiate, aussi les antibiotiques. Les fluoroquinolones sont la seconde classe la plus pourvoyeuse de réactions allergiques après les bêta-lactamines. (111) Concernant les différentes molécules, la moxifloxacin est la plus connue pour provoquer des réactions allergiques, suivie de la ciprofloxacine puis de la lévofloxacine ; 70% des réactions allergiques sont classées comme graves. (112)

L'hypersensibilité immédiate non médiée par les IgE est provoquée par la stimulation directe de certains leucocytes (basophiles, éosinophiles et mastocytes), ceci provoque le relargage d'histamine. Une sensibilisation préalable n'est pas nécessaire pour déclencher les symptômes. Les études in vitro ont trouvé que les fluoroquinolones activent directement les globules blancs en se liant au récepteur 'MAS-related G-protein coupled receptor X2' (MRGPRX2). (113,114) La ciprofloxacine est le ligand le plus fort de ce récepteur. Cette liaison pourrait également être à l'origine d'arthralgies dues à l'accumulation de mastocytes dans le cartilage et une réaction inflammatoire locale. (114) Ce mécanisme est connu pour d'autres substances : le 'red man syndrome' provoqué par la vancomycine serait également dû à cette liaison. (114) La stimulation du récepteur est dose-dépendante et les patients avec une mastocytose sont plus fréquemment atteints de réactions allergiques non IgE médiées. (115,116)

Le facteur de risque principal pour une réaction immédiate trouvé dans les études est une allergie aux bêta-lactamines. (112,117) Mais il faut considérer que ces patients reçoivent plus souvent des fluoroquinolones devant la limitation dans le choix thérapeutique. L'infection en cours peut jouer un rôle de facteur sensibilisant et peut déclencher une réaction d'hypersensibilité non apparue lors de prises précédentes. (118)

L'incidence d'hypersensibilité immédiate est estimée entre 1 et 5 par 100'000 patients. (110) Une étude anglaise a été faite sur une cohorte de 3'200 jeunes étudiants qui avaient reçu une

dose unique de ciprofloxacine pour un traitement préventif de méningite méningococcique. Trois patients ont fait une réaction anaphylactique. Ceci nous donnerait un risque plutôt autour de 1 pour 1'000 patients. (109)

3.7.2. Réaction retardée

Les réactions d'hypersensibilité retardées sont médiées surtout par les lymphocytes et se manifestent le plus souvent après quelques heures à jours. (119) En font partie l'érythème pigmentaire fixe, la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse DRESS. Elles peuvent aussi atteindre des organes cibles sous forme de cytopénie, hépatite, arthrite ou maladies auto-immunes bulleuses. (110) Les mécanismes ne sont pas encore élucidés mais la réaction serait déclenchée par l'activation lymphocytaire T par stimulation de leur récepteur via le complexe majeur d'histocompatibilité. (119)

La ciprofloxacine est la plus pourvoyeuse de réaction retardée suivie par la lévofloxacine et la moxifloxacine. (112)

3.7.3. Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic se base surtout sur une anamnèse détaillée. Les tests épicutanés sont peu fiables car les fluoroquinolones ont des propriétés irritatives et peuvent activer directement les mastocytes, comme décrit auparavant, ce qui donne des faux positifs. (111,112) Récemment, plusieurs tests in vitro ont vu le jour dont le test d'activation basophile, pour les réactions immédiates, et le test de transformation leucocytaire, pour les réactions retardées. Mais de nouveau ces tests ne sont pas encore fiables, il y a beaucoup de faux négatifs. (120) En effet, le test d'activation basophile doit être individualisé pour chaque molécule et chaque patient pour donner des résultats interprétables. (116) La métabolisation des fluoroquinolones, par

exemple la glucurono-conjugaison ou l'oxydation, crée des métabolites qui peuvent interagir avec le système immunitaire et être responsables des réactions d'hypersensibilité. Ceci expliquerait également la non-fiabilité des tests in vitro qui ne testent pas les métabolites. (117) Il existe des tests sanguins d'IgE spécifiques, mais la sensibilité est très basse. (110) Pour les réactions immédiates et retardées le gold standard est le test de provocation orale. (111) Il s'agit de l'administration de la molécule incriminée (pendant plusieurs jours pour les réactions retardées) sous observation médicale. Ce test n'est pas dépourvu de risques, surtout si le patient a fait une réaction allergique grave à type de choc anaphylactique. Mais il est utile pour aider les médecins en cas de doute diagnostique sur une allergie peu grave. (110)

Une étude espagnole a analysé la réaction croisée entre les différentes fluoroquinolones. La conclusion est que le niveau de réaction croisée est augmenté entre les différentes molécules et qu'il vaut mieux faire un test de tolérance oral avant d'initier un traitement par une autre fluoroquinolone, en cas d'allergie prouvée. A noter que la lévofloxacine était la mieux tolérée chez les patients allergiques à une autre fluoroquinolone. (121)

Si aucune autre option thérapeutique n'est possible, par exemple dans une maladie chronique, une désensibilisation peut être tentée. Il n'existe pas beaucoup d'études à ce sujet, surtout des publications de cas cliniques, donc il faut adresser ces patients dans des services spécialisés.

Le traitement des réactions d'hypersensibilité sous fluoroquinolones est le même que pour les réactions d'hypersensibilité en général. Les réactions immédiates sont améliorées par un traitement antihistaminique, mais nécessitent une prise en charge urgente et hospitalière si elles sont graves. (111) Les réactions retardées sont la plupart du temps traitées par l'administration de glucocorticoïdes en milieu spécialisé. (118)

3.8. Photosensibilité

Nous allons d'abord faire le point sur les différents types de photosensibilité et leur mécanisme sous-jacent avant de nous pencher sur l'implication des fluoroquinolones.

Il existe deux types de photosensibilisation.

3.8.1. Photoallergie

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type IV médiée par les cellules. Suite à une exposition lumineuse (surtout ultra-violette), il y a formation d'antigènes par absorption de photons et liaison à des protéines dermiques. Ces antigènes sont détectés par les cellules immunitaires, dont les cellules de Langerhans dans la peau qui sont des cellules présentatrices d'antigènes. Ceci conduit à l'activation des lymphocytes T cutanés. Des symptômes cliniques sont observés après le deuxième contact avec la molécule, donc chez des patients sensibilisés auparavant. Cliniquement, on voit des lésions eczématisées de la peau surtout dans les zones exposées à la lumière mais avec une limite floue entre zone saine et zone atteinte. Parfois il y a un mélange entre photoallergie et phototoxicité. Les lésions s'aggravent sur plusieurs jours puis s'estompent alors que les lésions de phototoxicité sont maximales dès le début puis diminuent. Le traitement comporte une éviction solaire, une corticothérapie locale, des antihistaminiques systémiques et des anti-inflammatoires, selon la clinique. (122)

3.8.2. Phototoxicité

L'incidence est plus grande que pour la photoallergie, c'est un phénomène dose-dépendant pour la molécule en cause mais aussi pour l'exposition lumineuse. Cliniquement, il y a souvent un érythème qui se manifeste soit en plusieurs heures ou en plusieurs jours, uniquement dans les zones exposées avec une limite nette. Histologiquement, on retrouve un oedème dermique avec dyskératose et nécrose des kératinocytes. Au niveau physiopathologique on retrouve une

excitation des molécules du traitement suite à l'absorption de lumière avec création de radicaux libres ou plus spécifiquement d'espèces réactives de l'oxygène. Les espèces réactives de l'oxygène oxydent les lipides cellulaires ce qui conduit à la lésion cutanée. Les radicaux libres sont donneurs d'un électron qui crée des changements moléculaires au niveau de la cellule. On observe aussi une atteinte des protéines réparant l'ADN avec risque de mutations. Les kératinocytes peuvent mettre en oeuvre des mécanismes anti-oxydants par l'intermédiaire du glutathion peroxydase ou superoxide dismutase, qui neutralisent les espèces réactives de l'oxygène. Mais lors de dommages solaires excessifs, les kératinocytes enclenchent une mort cellulaire programmée en vue de protéger l'ADN. Le traitement comporte surtout l'éviction solaire et la corticothérapie locale. (122,123)

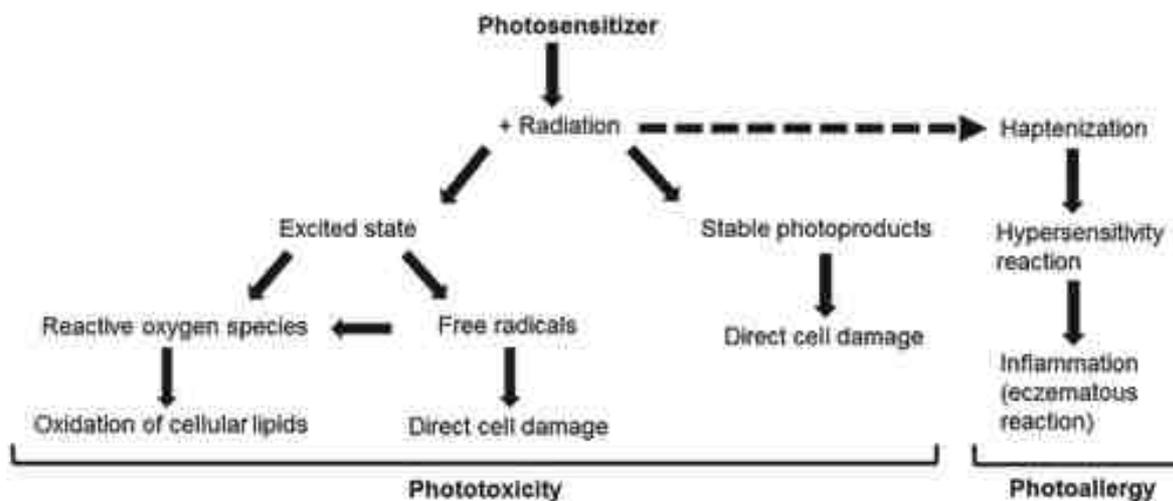


Image 7 : Description schématique des deux types de photosensibilité cutanée (122)

3.8.3. Photosensibilité et fluoroquinolones

La photosensibilité induite par les fluoroquinolones est la plupart du temps de nature phototoxique. Elle est causée par toxicité directe et l'induction de production de radicaux libres. In vitro on observe une majoration de production de radicaux libres sous lumière ultra-violette A (UVA). (124,125) Ceux-ci provoquent un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M avec induction de l'apoptose. (126)

Les mélanocytes semblent également jouer un rôle. Ce sont des cellules retrouvées majoritairement dans l'épiderme et qui transforment l'acide aminé L-tyrosine en mélanine. Il existe deux types de mélanine, l'eumélanine et la phéomélanine. Seule l'eumélanine protège contre les rayons lumineux. La mélanine est un biopolymère qui peut lier des médicaments et les relâcher au fur et à mesure pour éviter une concentration cellulaire toxique. Une des hypothèses est que l'effet phototoxique est dû soit à une accumulation au niveau du biopolymère avec relargage prolongé, soit à une inhibition de la production du biopolymère. La concentration au niveau cytoplasmique des fluoroquinolones devient alors toxique. En effet, pour la transformation en mélanine il faut du cuivre. Les fluoroquinolones sont des chélateurs du cuivre, et une diminution de l'activité de la tyrosinase (enzyme transformant la L-tyrosine) a été mise en évidence in vitro lors de la mise en contact avec des fluoroquinolones. (127)

Pour distinguer les différentes fluoroquinolones et leur effet phototoxique, d'autres auteurs ont mis en évidence un lien entre le substituant en position 8 (et en position 1) et la phototoxicité. La ciprofloxacine et la moxifloxacine seraient moins phototoxiques car elles n'ont pas ou peu de substituants, la lévofloxacine serait la plus phototoxique. (125,127,128)

Cliniquement, il y a un érythème, des vésicules, un oedème, des lésions eczémateuses ou bulleuses, ou même des pertes de substance cutanée aux endroits exposés à la lumière. (127)

Les fluoroquinolones sont photocarcinogènes chez les souris (kératoacanthome, kératose actinique, cancer épidermoïde) et il a été mis en évidence une augmentation des lésions précancéreuses chez l'homme. (123,129)

La phototoxicité a également été mise en évidence au niveau oculaire. Une étude des Etats-Unis a mis en évidence une diminution de la survie cellulaire avec nécrose et apoptose suite à la mise en contact avec des fluoroquinolones topiques oculaires et la lumière ultraviolette. L'étude a été faite sur des cellules de cristallin humain. Ceci augmente le risque de cataracte;

la protéine alpha-crystalline se retrouve polymérisée, ce qui est un dommage irréversible, et elle perd son rôle protecteur contre les UV. Donc, par précaution, il vaut mieux conseiller une photoprotection oculaire aux patients lors d'un traitement topique par fluoroquinolones. (130)

Un des facteurs de risque de phototoxicité connu est l'immunodépression, mais le mécanisme n'est pas élucidé. (122)

En ce qui concerne le traitement ou plutôt la prévention; si un patient a des antécédents de phototoxicité sous fluoroquinolones, la represcription est à éviter. Si le traitement par fluoroquinolone est inévitable il faut que le patient se protège au maximum contre les rayons ultra-violet en évitant l'exposition solaire : application de crème solaire et port de vêtements qui le protègent contre le rayonnement. Si un patient se présente avec une réaction de phototoxicité on peut lui prescrire une corticothérapie locale. (122)

En cas de doute diagnostic ; la suspicion clinique peut être confirmée en dermatologie par des tests photopatch. (122)

Il y a actuellement des études en cours qui testent les fluoroquinolones en tant que traitement anticancéreux ; en effet via la photosensibilisation ils pourraient constituer un traitement ciblé pour détruire les cellules cancéreuses localement sous l'influence de la lumière. (131)

3.9. Néphropathie

L'excrétion de la plupart des fluoroquinolones sous forme active se fait par voie rénale. Suite à de nombreuses études de cas décrivant des lésions néphrologiques à type de néphrite, quelques études rétrospectives ont été publiées.

Une étude de 2006, portant sur des patients avec un rein unique, a mis en évidence une majoration de l'excrétion de marqueurs de souffrance tubulaire sous ciprofloxacine. Elle

conclut à une potentielle néphrotoxicité de la ciprofloxacine et préconise d'être prudent chez les patients en insuffisance rénale pré-terminale. (132)

Une étude cas-témoin nichée de 2013 a conclu à un dédoublement du risque d'insuffisance rénale sous fluoroquinolones. Les auteurs ont mis en évidence comme facteur de risque la prise concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, un traitement anti-hypertenseur. (132)

Une étude japonaise de 2020, sur les inhibiteurs des pompes à protons, évoque un lien entre insuffisance rénale et prise concomitante de fluoroquinolones. (133)

Une étude de 2018 a analysé le risque de néphrite interstitielle sous fluoroquinolones. L'étude n'incluait que 24 patients avec des lésions rénales prouvées par biopsie. Histologiquement, il y avait des signes d'inflammation interstitielle avec présence de lymphocytes, monocytes et éosinophiles. Cliniquement, les médecins observent des éruptions cutanées associées à une oligurie, hématurie, éosinophilurie, protéinurie et des douleurs lombaires, le plus souvent de manière aiguë avec dégradation rapide de la fonction rénale. La plupart des patients avaient pris de la ciprofloxacine. Le temps médian de guérison était de 3 semaines. Les facteurs favorisants, selon les auteurs, étaient la dose de fluoroquinolone prise, la gravité de l'infection traitée, la déshydratation et la prise concomitante de néphrotoxiques. (134)

3.10. Hépatopathie

Plusieurs études à type de cas-témoin nichées ou de cohorte rétrospective ont analysé le risque de trouble hépatique. Les fluoroquinolones peuvent provoquer une insuffisance hépatique peu après le début de la prise. (135) Comme mentionné dans le chapitre 'allergie', ces hépatopathies sont souvent liées à une réaction d'hypersensibilité et sont nommées 'idiosyncratic drug-induced acute liver injury'. C'est une insuffisance hépatique imprévisible et dose-indépendante. (135,136) En effet, histologiquement, une majoration des éosinophiles intra-

hépatiques a été observée. Cliniquement, à part les symptômes d'insuffisance hépatique, les patients ont présenté des éruptions cutanées, de la fièvre et une éosinophilie sur le plan biologique. L'insuffisance aiguë peut devenir grave et les patients peuvent nécessiter une transplantation hépatique. La fréquence estimée par une étude était de 0,54 cas par 10'000 patients pour la ciprofloxacine. (135) Une autre étude estime que 6 hospitalisations sur 100'000 expositions aux fluoroquinolones sont dues à l'insuffisance hépatique ; le risque d'hospitalisation doublerait avec la moxifloxacine. (137) Une étude cas-contrôle nichée chinoise nous donne une incidence dans la population chinoise de 6-7 cas par 1'000 patients par an et a trouvé comme facteurs de risque l'âge jeune, le sexe masculin, l'abus d'alcool, la positivité à l'hépatite B et l'utilisation concomitante de céphalosporines et de carbapénèmes. (138) Finalement, une étude nigérienne de 2019, réalisée sur des foies de rats, a posé une nouvelle hypothèse pour les lésions hépatiques : d'après eux c'est la toxicité mitochondriale qui est responsable de la mort cellulaire ainsi que la production de radicaux libres. (139)

3.11. Clostridium difficile et effets indésirables digestifs

La diarrhée provoquée par l'infection à Clostridium difficile constitue un effet indésirable connu pour la plupart des antibiotiques. Clostridium difficile est une bactérie Gram positive qui produit des spores et toxines induisant des symptômes digestifs. La symptomatologie est très variable, les infections peuvent passer inaperçues. Certains patients peuvent développer une colite pseudo-membraneuse. Le traitement est souvent difficile devant la résistance thérapeutique acquise du pathogène. Cette maladie survient surtout en milieu hospitalier avec transmission par le personnel soignant. En effet un lavage de main au gel hydroalcoolique ne suffit pas pour éliminer les spores de cette bactérie. (140)

A part l'antibiothérapie, il y a d'autres facteurs de risque pour développer une infection, dont un âge avancé, une nutrition parentérale, une insuffisance rénale, des antécédents personnels

d'hospitalisation et un traitement par inhibiteur de pompe à protons. L'hypothèse a été formulée qu'une dysbiose au niveau intestinal peut favoriser une infection, car un microbiote intestinal sain ne permettrait pas la colonisation de cette bactérie. (141,142)

Quel est le rôle des fluoroquinolones dans tout cela ? Au début de leur commercialisation il n'y avait pas de mise en évidence d'une augmentation des cas d'infection à *Clostridium* chez les patients sous traitement par fluoroquinolones. Mais au fur et à mesure de plus en plus de foyers avec un *Clostridium* hypervirulent et multirésistant ont été observés. C'est l'émergence de cette nouvelle souche de *Clostridium*, apparue au début des années 2000, nommée BI/MAP/027, qui inquiète les médecins. Comme cette souche est résistante aux fluoroquinolones utilisées dans les infections respiratoires (moxifloxacine et lévofloxacine), suite à une mutation *gyrB*, l'hypothèse a été formulée que ce sont ces antibiotiques à large spectre qui ont favorisé l'émergence. (140,143,144) Plusieurs études observationnelles rétrospectives ont été réalisées et elles ne sont pas toutes en accord. (142,145–148) Une revue de la littérature met en évidence un lien potentiel entre la prise de fluoroquinolone et l'infection par ce type de *Clostridium*, nous n'avons pas trouvé de méta-analyse bien conduite. (143)

Cette souche est classée comme hypervirulente devant l'augmentation de la production de toxines, *in vitro*, lors de la mise en contact avec des fluoroquinolones. (149) Elle semble également produire plus de spores que d'habitude et est plus facilement transmissible. (143) *In vitro* il a également été prouvé que la germination des spores est facilitée par les fluoroquinolones. (150)

Les patients ayant reçu plusieurs antibiothérapies sont plus susceptibles de tomber malades, probablement suite à une fragilisation du microbiote puis une facilitation de l'installation de la bactérie par les fluoroquinolones. Le mécanisme est inconnu. (141,146)

Concernant le risque d'atteinte en milieu extra-hospitalier, une méta-analyse canadienne de 2012 a essayé de répondre à la question. Les études analysées sont de faible qualité et peu nombreuses, mais les auteurs concluent à une augmentation du risque et à une relation entre les fluoroquinolones et les infections à Clostridium en extra-hospitalier. (151)

Les recommandations de traitement pour les infections digestives à Clostridium difficile induites par les fluoroquinolones sont les mêmes que pour les autres infections à Clostridium. En premier lieu il est conseillé de donner le métronidazole per os et en deuxième intention la vancomycine per os. (140)

3.12. Dysglycémie

La gatifloxacine a été retirée du marché car elle cause des hypoglycémies et hyperglycémies dangereuses. (152) Actuellement, c'est surtout la lévofloxacine et la moxifloxacine qui provoquent ce type d'effet indésirable. (153,154) Bien qu'il semble contradictoire qu'une molécule puisse déclencher des hypoglycémies et des hyperglycémies, ces deux mécanismes ont été mis en évidence. L'hypoglycémie induite a pu être expliquée par un blocage du récepteur potassique ATP-dépendant au niveau des cellules bêta pancréatiques. Une augmentation de la glycémie provoque une inactivation de ce canal par augmentation de la production d'ATP intracellulaire. Ceci engendre une sécrétion d'insuline par ouverture des canaux calciques voltage-dépendants membranaires. (155) Chez un patient sans trouble de la régulation glycémique cette sécrétion d'insuline est compensée par une sécrétion de glucagon pour éviter l'hypoglycémie. Mais les patients diabétiques ont un trouble de la régulation glycémique et font donc plus souvent des hypoglycémies sous fluoroquinolones. (156,157) Une étude du Danemark a mis en évidence que le canal potassique bloqué est similaire au canal potassique cardiaque induisant un trouble de repolarisation sous fluoroquinolone. (158) Le mécanisme exact pour l'hyperglycémie induite n'est pas encore compris. Une implication des

mitochondries pancréatiques est suggérée par les uns, la sécrétion d'adrénaline ou d'histamine est mise en avant par d'autres auteurs et d'autres encore pensent à une insulino-résistance induite par une chélation intracellulaire de magnésium. (159–162) Une étude japonaise sur des rats a montré que l'effet est concentration-dépendant ; selon la concentration sanguine de fluoroquinolone une hypo- ou une hyperglycémie a été provoquée. (160) Ceci est confirmé par une étude expérimentale sur cellules pancréatiques où les auteurs concluent à un effet concentration-dépendant et glucose-dépendant. (163)

Les facteurs de risque de dysglycémie en général sont le diabète, un traitement hypoglycémiant, l'âge avancé, le sepsis ; les facteurs de risque pour l'hyperglycémie sont l'insuffisance rénale, la corticothérapie et l'âge avancé. (156)

3.13. Autres effets musculo-squelettiques

a) Arthralgie

Une étude rétrospective a montré une majoration du risque d'effets indésirables musculosquelettiques lors de la prise de lévofloxacine et ciprofloxacine. Ces effets indésirables incluaient des douleurs articulaires ; avec un début de symptômes de 1 à 7 jours après le début de la prise. (63)

Depuis la mise en évidence de l'atteinte des chondrocytes, lors d'études sur les animaux, une restriction d'utilisation a été mise en place pour la population pédiatrique, ceci pour éviter une éventuelle atteinte du cartilage de croissance. In vitro, on observe une inhibition de prolifération avec nécrose cartilagineuse. L'hypothèse est qu'il s'agit de nouveau d'une origine multifactorielle par déficit en magnésium suite à une chélation, avec inhibition de la déshydrogénase mitochondriale et de la synthèse des protéoglycans, ou encore par altération du métabolisme de l'ADN avec accumulation tissulaire de fluorure et d'espèces réactives à

l'oxygène. A noter qu'une alimentation pauvre en magnésium peut engendrer des lésions cartilagineuses comparables aux fluoroquinolones. Les auteurs ont trouvé qu'il y a une inhibition des ostéoblastes sous fluoroquinolones et que la transformation du cartilage en os se fait moins bien. Il est donc recommandé de ne pas utiliser les fluoroquinolones lors de fractures ou en période péri-opératoire orthopédique. (49)

b) Myasthénie

La myasthénie est une maladie auto-immune due à un trouble de transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice. La maladie est déclenchée par l'atteinte des récepteurs à l'acétylcholine due aux auto-anticorps. La symptomatologie combine une fatigue avec des troubles musculaires intermittents à type de ptosis, diplopie, faiblesse musculaire de la face et des extrémités ou respiratoires. La description d'une aggravation de la myasthénie a été faite pour certains médicaments: ceux qui induisent une auto-immunité et ceux qui interagissent avec la transmission neuromusculaire. (164) Les fluoroquinolones peuvent également engendrer une aggravation de la myasthénie, le mécanisme n'étant pas encore tout à fait élucidé mais les chercheurs pensent que la chélation du magnésium ou du calcium jouerait un rôle important. En effet, le fonctionnement de la plaque neuro-motrice est garanti si la concentration ionique est équilibrée. Une hypocalcémie ou hypomagnésémie perturbe ce fonctionnement. L'autre hypothèse évoque un effet toxique direct sur le récepteur de l'acétylcholine. En effet, la quinine, qui est le précurseur des fluoroquinolones, a cet effet. In vitro, l'observation d'un blocage de la neurotransmission de manière dose-dépendante a été faite. (165)

D'ailleurs, un épisode infectieux peut également aggraver l'état d'un patient myasthénique. Les auteurs préconisent donc d'éviter les fluoroquinolones chez les patients myasthéniques et de bien les monitorer s'il n'y pas d'autre choix. (166)

c) Myalgies

Peu d'études existent sur les myalgies liées aux fluoroquinolones, mais nous allons parler d'une étude qui a retenu notre intérêt. Les auteurs ont analysé des biopsies musculaires de 3 patients sous fluoroquinolones ayant eu des myalgies graves et ils ont trouvé que tous les trois avaient des anomalies musculaires inconnues par rapport aux cas contrôles. Ils concluent qu'il faut être vigilant face à des patients myalgiques et penser à chercher une maladie sous jacente. Le mécanisme reste ici également mal élucidé mais ils pensent que l'atome fluor pourrait jouer un rôle, tout comme avec les corticoïdes fluorés qui engendrent plus d'effets indésirables musculaires. (49,167)

3.14. Rétinopathie

Nous avons trouvé quelques études qui analysent le lien entre les fluoroquinolones et le décollement rétinien. C'est avec la découverte de l'impact des fluoroquinolones sur le tissu conjonctif, que les chercheurs se sont posés la question s'il n'y avait pas une relation entre la prise de fluoroquinolones et le décollement rétinien. Une première étude rétrospective sur base de données réalisée en 2012 a en effet trouvé une augmentation du risque. (168) Mais depuis lors, de nombreuses études ont été faites, avec des résultats conflictuels dont 2 méta-analyses qui n'ont pas retrouvé de lien direct. (169–175)

3.15. Autres effets indésirables

3.15.1. Augmentation de l'INR par interaction avec les anti-vitamines K.

Une revue de la littérature a décrit les études actuellement disponibles sur l'interaction entre ciprofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine avec la warfarine. Les études analysées ne sont pas conclusives et même contradictoires et ne permettent pas de conclure sur un effet. La

plupart du temps cet effet a été observé chez des patients âgés avec de rares conséquences graves. (176)

3.15.2. L'hypertension intracrânienne secondaire

Également appelé 'pseudotumor cerebri', l'hypertension intracrânienne secondaire a fait l'objet de plusieurs publications de cas cliniques en lien avec les fluoroquinolones. En effet il y a un risque de cécité par œdème papillaire. Sodhi et al. ont conduit en 2017 une étude cas-témoin nichée sur une base de donnée états-unienne pour avoir une estimation du risque et des facteurs associés. Ils ont constaté une majoration du risque de 4 à 5 fois lors de l'utilisation de fluoroquinolones pendant 15 à 30 jours, par rapport au risque de base. Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin et l'obésité. Ce sont aussi des facteurs de risque de l'hypertension intracrânienne idiopathique. Le mécanisme reste inconnu pour le moment. (177,178)

3.15.3. Autres

Pour tous les autres effets secondaires incluant par exemple la sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, les convulsions ou la thrombopénie, nous avons surtout trouvé des témoignages de cas ou des articles de très faible niveau de preuve. Nous ne les avons pas décrits dans les résultats.

3.16. Fluoroquinolone-associated disability

Pour être complet, nous avons fait une petite recherche sur la 'fluoroquinolone-associated disability' ; bien qu'elle ne soit pas citée dans les résumés des caractéristiques du produit. Le terme de 'fluoroquinolone-associated disability' apparait pour la première fois en 2015 et n'est jusqu'à présent pas reconnu officiellement. Il regroupe la survenue de deux ou plusieurs effets indésirables au niveau musculosquelettique, neuropsychiatrique, du système nerveux périphérique, de la peau, gastro-intestinal ou du système cardio-vasculaire, ceci durant plus de 30 jours après la dernière prise de fluoroquinolones. (179) Les symptômes incluent surtout une

asthénie, un trouble de la concentration, une neuropathie ou des douleurs tendineuses. (180)
Les mécanismes proposés sont d'un côté l'interaction avec les récepteurs GABA et NMDA, mais aussi l'altération du fonctionnement des mitochondries associée à un stress oxydatif ou la chélation des ions. (181) Le traitement proposé est entre autres une diminution du stress oxydatif et une supplémentation en ions chélatés. (180)

4. Discussion

Notre travail a permis de faire une revue de la littérature sur les effets indésirables des trois principales fluoroquinolones prescrites au Luxembourg. Nous avons trouvé des études et articles pour 17 effets indésirables cités dans les résumés des caractéristiques du produit. Nous avons fait une revue systématique pour cinq catégories d'effets indésirables ayant fait l'objet d'avertissements de l'Agence Européenne du Médicament. Dans ces revues systématiques nous avons inclus en total 88 publications. Les revues non systématiques nous ont permis d'avoir une idée plus globale sur l'origine et la fréquence de l'effet indésirable décrit. D'une manière générale, les articles trouvés pour toutes les catégories ont un faible niveau de preuve. Ceci est dû surtout à leur méthodologie ; les études sont pour la plupart rétrospectives sur des cohortes de bases de données. Les études prospectives randomisées trouvées correspondent à des études expérimentales in vitro ou sur des animaux. Par ailleurs, les résultats des études sont souvent peu applicables à une population de patients de médecine générale au Luxembourg. Les résultats trouvés lors de notre revue sont donc plutôt des lignes directrices.

Nous allons discuter des résultats obtenus pour les différentes catégories d'effets indésirables.

a) Tendinopathies

Lors de notre recherche nous avons trouvé principalement des revues de la littérature et des études rétrospectives. Un lien de causalité peut difficilement être établi à partir de nos résultats devant le faible niveau de preuve des études analysées. Les études expérimentales et sur animaux permettent de montrer que les fluoroquinolones ont bien un effet sur le tissu conjonctif, mais l'implication clinique est moins claire. Les études analysées sont toutes en faveur d'un lien entre la prise de fluoroquinolones et la tendinopathie, que ce soit la tendinite ou la rupture tendineuse. Par contre, le risque calculé dans ces études reste faible. En effet, en

considérant la prescription des fluoroquinolones au Luxembourg, qui se situe entre 30'000 à 40'000 ordonnances émises par an en médecine générale, et le risque de tendinopathie sous fluoroquinolones, dans une population saine, autour de 4-50 par 100'000 prescriptions, nous pouvons conclure que le médecin généraliste est rarement confronté à un trouble tendineux chez un patient sans facteur de risque. En théorie, en prenant par exemple l'année 2019, où environ 550 médecins généralistes (182) ont exercé au Luxembourg, avec émission d'environ 21'000 ordonnances, ceci fait 38 ordonnances de fluoroquinolones par médecin généraliste. Dans toute sa carrière, en se basant sur une période de travail de 40 ans, un médecin généraliste prescrirait 1500 fluoroquinolones. L'augmentation du risque lors de prise d'une corticothérapie est plus importante mais reste toujours peu significative pour le médecin généraliste. Par contre, le risque est augmenté pour les praticiens hospitaliers, qui sont confrontés à des infections plus graves chez des patients à tendance polyopathologique. En attendant des études de meilleure qualité il reste quand même prudent de conseiller au patient d'éviter l'activité physique et de veiller à ne pas prescrire en même temps une corticothérapie à des personnes à risque de maladie tendineuse. Ceci concerne surtout les patients athlétiques et les personnes âgées.

b) Anévrisme

Les études expérimentales sur animaux ou sur tissu humain montrent clairement un changement de la paroi aortique sous fluoroquinolones. Les troubles sont présents d'autant plus si le tissu conjonctif est fragilisé, par exemple par une maladie génétique. Par contre, les études analysées sont toutes de niveau de preuve bas et les méta-analyses de ces études ne permettent pas de mettre en évidence un lien causal. En plus, les études présentent des biais, dont notamment un biais de confusion et de détection. Le biais de confusion s'explique par l'absence de prise en compte de l'infection concomitante à la prise de fluoroquinolones. En effet, plusieurs micro-organismes peuvent être à l'origine d'anévrismes mycotiques. Les pathogènes qui peuvent provoquer des anévrismes sont : Salmonella, Staphylococcus, Enterococcus et

Streptococcus. (77) Comme les fluoroquinolones sont pour la plupart du temps prescrites dans des infections plus graves, les études observationnelles ne peuvent pas exclure une origine bactérienne de l'anévrisme. Un appariement sur données rétrospectives est difficile et un groupe de contrôle par antibiotique de large spectre ne permet pas d'exclure ce biais. Le deuxième biais est provoqué par l'augmentation de bilans radiologiques dans le cadre des études avec probable découverte fortuite d'un anévrisme. Gopalakrishnan et al. ont trouvé une majoration de risque pour la cohorte des patients avec pneumonie traitée par fluoroquinolones et non pas pour la cohorte avec des patients ayant une infection urinaire traité par fluoroquinolones. Après ajustement des données de la cohorte avec l'imagerie, les résultats n'étaient plus significatifs. Mais leur nombre de cas étudiés est trop bas et une étude spécifique est nécessaire pour rectifier ce biais. (77,183–185) Jusqu'à ce que nous ayons des études de niveau de preuve plus élevé, il est prudent de limiter la prescription de fluoroquinolones surtout dans le cas de patients ayant des anévrismes, des antécédent familiaux d'anévrismes ou de patients à haut risque (âge, cardio-vasculaire ou maladie génétique) ; surtout si une alternative antibiotique existe.

c) Neuropathie

De nouveau, les études trouvées sont de bas niveau de preuve et ne permettent pas de mettre en évidence un lien causal. Comme pour les tendinopathies, le risque trouvé semble être très petit, le nombre de personnes traitées avant apparition d'un cas étant estimé à plus de 150'000. En attendant de nouvelles études, nous pouvons retenir qu'il faut rester vigilant. Dès le moindre signe de neuropathie sous fluoroquinolones il faut arrêter le traitement. Il est important d'éviter de prescrire des fluoroquinolones aux patients à risque de développer une neuropathie (patient diabétique ou alcoolique, co-administration d'un des médicaments cités auparavant ou patient porteur du virus de l'immunodéficience humaine) ou à des patients ayant un diagnostic de neuropathie.

d) Valvulopathie

Les études ne sont pas unanimes et ne concluent pas toutes à une majoration du risque. En sachant que les fluoroquinolones ont un impact au niveau du tissu conjonctif, démontré sur des fragments d'aorte, ces résultats nous incitent à rester prudent pour les patients à risque (maladie du tissu conjonctif, valvulopathie, hypertension artérielle) et à préférer des alternatives, si possible.

e) Psychose

Les études trouvées analysent des populations non représentées en médecine ambulatoire au Luxembourg (population de vétérans et de patients en réanimation). Ces résultats ne peuvent donc pas être appliqués directement. Par contre, il n'est pas exclu que les fluoroquinolones ne provoquent une psychose chez des patients âgés ou sous traitement anti-psychotique. De nouveau il faut rester prudent en attendant de nouvelles études.

f) Allongement de l'intervalle QT

Il a été bien établi que la moxifloxacine provoque un allongement de l'intervalle QT. Cet allongement reste sans conséquence s'il n'y a pas d'autres facteurs de risque de torsade de pointe. L'estimation du risque d'un évènement cardio-vasculaire pour les fluoroquinolones reste difficile devant les résultats hétérogènes des études. Le risque semble être petit (environ 100/1'000'000). L'augmentation de l'intervalle QT est confirmée, le risque de décès ou d'évènement cardio-vasculaire grave reste débattu. Il s'impose d'être vigilant lors de la co-prescription de molécules augmentant l'intervalle QT et il ne faut pas hésiter à faire un ECG en cas de doute, surtout avant la prescription de moxifloxacine.

En attendant des études de meilleure qualité, il semble prudent de surveiller les patients sous fluoroquinolones ayant une fonction rénale dégradée, des antécédents de troubles rénaux à type de rein unique et les patients qui prennent des traitements potentiellement néphrotoxiques.

g) Allergie, hépatotoxicité, néphrotoxicité

Les réactions d'hypersensibilité retardées ne sont pas plus fréquentes pour les fluoroquinolones que pour les autres antibiotiques. La réaction allergique immédiate peut être déclenchée par contact direct entre les molécules des fluoroquinolones et les globules blancs. Une étude sur une cohorte d'étudiants en médecine nous donne un risque de 1/1'000, d'autres études estiment un risque à 1/100'000. L'hépatotoxicité et la néphrotoxicité semblent être d'origine allergique et sont plus spécifiques aux fluoroquinolones. La néphrotoxicité semble influencée surtout par la prise concomitante de néphrotoxiques ou par des antécédents de néphropathie chronique. L'apparition d'allergie sous fluoroquinolone, peu importe la forme, contre-indique un traitement par cette classe, sauf après avis allergologique.

h) Phototoxicité

Comme l'allongement du QT, la phototoxicité est un effet de classe des fluoroquinolones ; cet effet est même étudié pour l'utilisation en thérapeutique oncologique. La lévofloxacine est la plus phototoxique. Cet effet ne dépend pas de facteurs de risque individuels. L'application de crème solaire et de protection vestimentaire sont nécessaires chez toutes les personnes sous traitement par fluoroquinolone. En cas de traitement par collyre, le port de lunettes de soleil est recommandé.

i) Clostridium difficile

D'après les études analysées nous pouvons retenir qu'en général tous les antibiotiques à large spectre peuvent favoriser une infection à Clostridium. Nous n'avons pas trouvé un risque excessif pour les fluoroquinolones par rapport aux autres antibiotiques à large spectre. Par contre, la discussion sur l'apparition d'une souche hypervirulente, suite à l'administration des fluoroquinolones devrait faire limiter la prescription des antibiotiques aux infections graves sans alternative thérapeutique.

j) Troubles glycémiques

L'apparition de dysglycémies sous fluoroquinolones a été démontrée sur des cellules de rat et in vitro. In vivo, l'effet est difficile à mettre en évidence devant des biais comme la dysglycémie due au syndrome inflammatoire. Un patient diabétique ayant une infection nécessitant un traitement antibiotique doit de toute façon être suivi de plus près. Ainsi des glycémies régulières et une adaptation du traitement anti-diabétique doivent se faire en fonction des données de la surveillance.

k) Autres effets indésirables

Comme pour toutes les catégories, les études sont de faible niveau de preuve. In vitro, il y a mise en évidence de chondropathies, ce qui implique une grande prudence lors de la prescription des fluoroquinolones chez les enfants. Ceci doit se faire uniquement sur avis spécialisée, l'autorisation de mise sur le marché restreint l'utilisation avant 12 ans.

Les fluoroquinolones sont à éviter chez les patients myasthéniques ; en effet, une aggravation des symptômes a été mise en évidence.

Un patient qui présente des myalgies sous fluoroquinolones peut présenter une maladie musculaire. Il ne faut pas hésiter à ce moment-là à interroger le patient sur ces antécédents et à rechercher une anomalie musculaire. En cas de doute, une biopsie musculaire permet de clarifier la situation.

Concernant la rétinopathie sous fluoroquinolone, les études publiées après 2012 ne sont pas unanimes et les méta-analyses réalisées ne trouvent pas de majoration du risque.

Le mécanisme de l'hypertension intracrânienne sous fluoroquinolones reste inconnu pour le moment et nous n'avons trouvé qu'une seule étude rétrospective donnant une estimation du

risque. Par conséquent, il faut y penser en cas de symptômes pouvant correspondre à une hypertension intracrânienne, surtout chez une femme obèse.

4.1. Les points forts et les points faibles

4.1.1. Les points forts

La revue de la littérature a été faite sur les études publiées pendant les vingt dernières années. Nous avons choisi de faire notre recherche sur ce laps de temps car le premier avertissement mondial a été émis au début des années 2000, se basant sur les études publiées auparavant.

Nous avons décidé d'inclure des études expérimentales pour pouvoir donner des explications physiopathologiques. Celles-ci sont nécessaires à la compréhension des différents effets indésirables et permettent au lecteur d'approfondir ses connaissances dans ce domaine.

Nous avons fait cinq revues systématiques pour augmenter la valeur méthodologique de notre travail. Mais nous avons également donné des résultats pour les autres effets indésirables, afin d'être le plus exhaustif possible.

4.1.2. Les points faibles

Cette revue de la littérature traite un thème qui est très vaste. Nous n'avons pas pu faire de revue systématique pour tous les effets indésirables ce qui représente une faiblesse méthodologique et rend les résultats des revues non systématiques moins solides.

La plupart des études trouvées sont des études rétrospectives sur cohorte de base de données. Celles-ci ont un grade C avec faible présomption scientifique. Nos résultats ne sont donc pas basés sur des études de bon niveau et nous ne pouvons pas en tirer des conclusions définitives.

Beaucoup d'études incluent des patients des bases de données de sécurité sociale d'un pays précis. D'autres études utilisent les données de patients hospitalisés. Ces résultats sont difficilement extrapolables sur la population ambulatoire luxembourgeoise.

Nous n'avons que peu parlé des résistances bactériennes provoquées par les fluoroquinolones. C'est un chapitre très vaste, nécessitant une revue de la littérature complémentaire et sous forme de travail individuel.

4.2. Outil d'aide à la prescription

Pourquoi créer un outil d'aide à la prescription ? Un médecin n'a pas toujours le temps et les documents nécessaires pour évaluer le risque de tous les effets indésirables d'un médicament en fonction des antécédents du patient, d'autant plus que la liste de médicaments disponibles devient de plus en plus vaste. L'idée est de faciliter la décision du médecin généraliste devant la nécessité d'instaurer un traitement. Le but est d'attirer l'attention du médecin en un coup d'œil sur les différents risques encourus, et ceci en fonction des facteurs de risque du patient.

Un outil d'aide à la prescription idéal est intégré dans le logiciel du praticien. Ainsi, au moment de la prescription, le médecin est informé des risques d'effets indésirables encourus, en fonction des antécédents du patient encodés dans le dossier. Ceci permet une information détaillée du patient et éventuellement une réévaluation du médicament prescrit avec proposition d'alternatives. La mise au courant du patient des effets indésirables possibles permet une interruption précoce du traitement et permet d'éviter l'aggravation des effets indésirables.

Malheureusement, la recherche d'études pour ce travail ne nous a pas fourni de données de bonne qualité. Les études sont presque exclusivement de nature rétrospective avec un faible niveau de preuve. Ceci rend impossible la création d'un outil d'aide à la prescription qu'il soit informatique ou non. L'estimation réelle du risque est impossible, les informations fournies ne se baseraient pas sur des données prouvées scientifiquement.

Ceci nous a conduit à reconsidérer notre idée de créer un outil d'aide à la prescription et nous avons essayé de chercher une alternative. Nous avons choisi, au final, de représenter, sous

forme de tableau, les différents facteurs de risque trouvés et les effets indésirables correspondants. Nous nous sommes limités aux cinq effets indésirables ayant fait l'objet d'un avertissement par l'Agence Européenne du Médicament.

		Effets indésirables				
		Tendinopathie	Anévrisme	Neuropathie	Valvulopathie	Psychose
Facteurs de risque	Âge > 60 ans	x	x			x
	Activité physique	x				
	Tabagisme		x			
	Alcoolisme			x		
	Prise de cortisone	x				
	Prise d'anti-psychotiques					x
	Athérosclérose		x			
	Hypertension artérielle		x		x	
	Diabète type 2	x		x		
	Obésité	x				
	Hypothyroïdie	x				
	Hyperparathyroïdie	x				
	Goutte	x				
	Maladie rhumatismale	x				
	Maladie du tissu conjonctif		x		x	
	Maladie de Parkinson					x
	Baisse fonction rénale	x				x
Prise de fluoroquinolones > 2 semaines		x				
VIH				x		

Tableau 1 : Effets indésirables encourus en fonction des facteurs de risque des patients lors de la prescription de ciprofloxacine, moxifloxacine ou lévofloxacine. Les facteurs de risque sont catégorisés par code couleur (bleu-gris : généraux, bleu : médicamenteux, rouge : cardiovasculaire, gris : endocrinologique, jaune : rhumatologique, vert : autres)

4.3. Implications pour le médecin généraliste au Luxembourg

Au Luxembourg, les fluoroquinolones sont actuellement plutôt prescrites par les médecins généralistes que par les spécialistes. De plus, en médecine générale, on observe une tendance annuelle qui va vers la baisse en ce qui concerne la prescription des fluoroquinolones. Ce travail a permis de montrer que certains effets indésirables graves (rupture tendineuse, anévrisme) existent mais nous estimons qu'ils sont plutôt rares. Nous conseillons, pour le moment, d'être prudent et d'évaluer le risque individuellement. C'est le rôle du médecin généraliste, lors d'une prescription, d'informer les patients des risques, surtout pour ceux qui présentent des facteurs de risque. Il est très important de noter ses décisions et les informations fournies au patient dans le dossier du patient. Nous conseillons aux médecins de surveiller les patients à risque d'effets indésirables graves et d'arrêter un traitement dès qu'il y a suspicion d'effet indésirable. La notification des effets indésirables au Luxembourg se fait auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou auprès de la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé. (27)

Au final, nous conseillons de prescrire une alternative chez des patients présentant certains facteurs de risque et d'éviter de prescrire des fluoroquinolones dans des situations cliniques non recommandées.

5. Conclusion

Ce travail nous a permis d'avoir une vision globale du problème et d'expliquer en plus les aspects physiopathologiques de différents effets indésirables. Mais il ne permet pas de tirer des conclusions cliniques scientifiquement prouvées. En effet, notre revue de la littérature, portant sur les études publiées de 2000 à 2021 et analysant les effets indésirables des fluoroquinolones, montre qu'il y a un manque d'études de bon niveau de preuve. Les études trouvées sont surtout de nature rétrospective et ne permettent pas de créer un outil de prescription fiable ni d'établir des recommandations claires pour les médecins généralistes au Luxembourg.

De manière générale, il faut retenir que les fluoroquinolones ont des effets indésirables potentiellement graves mais rares. Selon les habitudes de prescriptions actuelles au Luxembourg, le médecin généraliste ne verra que très peu d'effets indésirables liés à sa prescription de fluoroquinolones. Néanmoins, il faut quand même éviter de les prescrire dans des situations cliniques où l'antibiothérapie n'est pas recommandée ou lorsqu'une alternative est possible. En plus, il faut rester prudent face à certains facteurs de risques individuels et surveiller les patients lors de l'administration de fluoroquinolones. Il ne faut jamais hésiter à interrompre un traitement devant l'apparition d'effets indésirables.

Au final, pour avoir une bonne estimation du risque au Luxembourg, il faut attendre la réalisation d'études de meilleure qualité sur une population de patients de médecine générale régionale. À noter qu'une revue de la littérature systématique devrait être faite sur les autres effets indésirables qui ont été analysées de manière non systématique dans notre travail. Ceci pour compléter les informations fournies et augmenter leur niveau de preuve.

En attendant de nouvelles publications, nous conseillons à tous les médecins généralistes de rester prudent, d'évaluer individuellement le bénéfice et le risque de chaque prescription et de communiquer ce risque aux patients d'une manière simple et compréhensible.

Strasbourg, le 14.08.23

Président du jury

Prof. ANIBRES



Vu et approuvé

Strasbourg, le 04 SEP. 2023

Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



6. Annexes

Annexe 1 : Tableaux des différents effets indésirables

Ces tableaux ont été faits à l'aide des résumés des caractéristiques du produit pour la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, cités de www.cbip.be.

Afin de faciliter l'interprétation des tableaux nous avons procédé à une abréviation des fréquences celles-ci sont à interpréter comme suit : Fréquent : $\geq 1/100$ - $<1/10$; Peu fréquent $\geq 1/1000$ - $<1/100$; Rare $\geq 1/10'000$ - $<1/1'000$; Très rare $<1/10'000$; Indéterminé = fréquence indéterminée ; NC= non communiquée (tableaux cités (citations en italique) des résumés de caractéristique du produit, sources cbip.be)

1) Musculo-squelettique

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Douleurs musculo-squelettiques (douleur des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, p.ex.)</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Arthralgies</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Myalgies</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Arthrite</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Augmentation du tonus musculaire et crampes</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Faiblesse musculaire</i>	<i>Très rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Tendinite</i>	<i>Très rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Rupture de tendons</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Rupture ligamentaire</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	
<i>Rupture musculaire</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	
<i>Exacerbation des symptômes de myasthénie</i>	<i>Très rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>
<i>Rhabdomyolyse</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Indéterminée</i>
<i>Rigidité musculaire</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Très rare</i>
<i>Contractions fasciculaires</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>

2) Atteinte hématologique

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Éosinophilie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Leucopénie</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Anémie</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Neutropénie</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Thrombocytopénie</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Thrombocytémie</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>

<i>Hyperleucocytose</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Anémie hémolytique</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Agranulocytose</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Aplasie médullaire</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Prolongation du temps de prothrombine/ augmentation INR</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Augmentation du taux de prothrombine/ Diminution INR</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>NC</i>	<i>Très rare</i>

3) Affection du système immunitaire, cutané et surinfection

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Surinfection mycotique (dont infection à Candida, orale ou vaginale)</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Résistance du pathogène</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>NC</i>
<i>Réaction allergique/Hypersensibilité</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Œdème allergique/œdème de Quincke</i>	<i>Rare</i>		<i>NC</i>
<i>Angioœdème</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>
<i>Réaction anaphylactique</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Choc anaphylactique</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>
<i>Choc anaphylactoïde</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Eruption cutanée</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Prurit</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Urticaire</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Sécheresse de la peau</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Réaction de photosensibilité</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Pétéchies</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Érythème polymorphe</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Érythème noueux</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Éruption Indéterminée d'origine médicamenteuse</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>
<i>Syndrome de Stevens-Johnson</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Syndrome de Lyell</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG)</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>
<i>Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>
<i>Vascularite leucocytoclasique</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>

4) Troubles endocriniens

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>

5) Troubles du métabolisme et de la nutrition

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Diminution de l'appétit/Anorexie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Hyperglycémie</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>
<i>Hypoglycémie</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare (en particulier chez patients diabétiques)</i>	<i>Très rare</i>
<i>Coma hypoglycémique</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>
<i>Hyperlipidémie</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Hyperuricémie</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>

6) Atteinte psychiatrique

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Hyperactivité psychomotrice/agitation</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent/Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Confusion et désorientation</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Réactions d'anxiété</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Rêves anormaux</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Dépression (pouvant aboutir à des idées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide)</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Hallucinations/Paranoïa</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des idées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide)</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Manie, incluant hypomanie</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Délire</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Labilité émotionnelle</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Dépersonnalisation</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Très rare</i>

7) Atteinte du système nerveux central et périphérique

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Céphalées</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Étourdissements</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Troubles du sommeil</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Somnolence</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Insomnie</i>	<i>NC</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Dysgueusie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Ageusie</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Paresthésie et dysesthésie</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Hypoesthésie</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Tremblements</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Convulsions</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>

<i>Migraine</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Trouble de la coordination</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Trouble de la marche</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Dyskinésie</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Trouble extrapyramidal</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Troubles de l'olfaction</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>
<i>Diminution de la mémoire</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Hypertension intracrânienne et pseudo-tumor cerebri</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>NC</i>
<i>Neuropathie périphérique et polyneuropathie</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>
<i>Trouble de l'attention</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Trouble du langage</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Hyperesthésie</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Très rare</i>

8) Ophtalmologie

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Troubles de la vision (p.ex. diplopie)</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Distorsion de la vision des couleurs</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Perte de la vision transitoire</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Uvéite</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Très rare</i>
<i>Photophobie</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Transillumination bilatérale aiguë de l'iris</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Très rare</i>

9) Oto-rhino-laryngologie

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Acouphènes</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Surdité/Altération de l'audition</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>
<i>Stomatite</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>
<i>Vertiges</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>

10) Cardio-vasculaire

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Arythmie ventriculaire et torsade de pointe</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Rare et Très rare</i>
<i>Allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Fréquent chez les patients hypokaliémiques ; Peu fréquent</i>
<i>Vasodilatation</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Hypotension</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>
<i>Hypertension</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>

<i>Syncope</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminée</i>	<i>Rare</i>
<i>Vascularite</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>Très rare</i>
<i>Tachycardie</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Palpitations</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Tachycardie ventriculaire qui peut entraîner un arrêt cardiaque</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Très rare</i>
<i>Fibrillation auriculaire</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Angine de poitrine</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>

11) Respiratoire

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Dyspnée</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Bronchospasme</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>NC</i>
<i>Pneumopathie allergique</i>	<i>NC</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>NC</i>

12) Gastro-intestinales et hépatiques

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Nausées</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Diarrhée</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Vomissements</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Douleurs gastro-intestinales et abdominales</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Dyspepsie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Dysphagie</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Flatulences</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Constipation</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Gastrite</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Colite associée aux antibiotiques</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Rare</i>
<i>Pancréatite</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>NC</i>
<i>Élévation des transaminases/Gamma-glutamyl-transférase/ phosphatase alcalines</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Fréquent/Peu fréquent/Peu fréquent</i>
<i>Élévation de la bilirubine sanguine</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<i>Insuffisance hépatique</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Très rare</i>
<i>Ictère cholestatique</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Rare</i>
<i>Hépatite</i>	<i>Rare</i>	<i>Indéterminé</i>	<i>Rare</i>
<i>Nécrose hépatique</i>	<i>Très rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Élévation de l'amylasémie</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>

13) Urinaire et rénal

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Dysfonctionnement rénal</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>NC</i>	<i>Rare</i>
<i>Insuffisance rénale</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>

<i>Hématurie</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Cristallurie</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Néphrite tubulo-interstitielle</i>	<i>Rare</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>
<i>Augmentation de la créatininémie</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>
<i>Déshydratation</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>Peu fréquent</i>

14) Troubles généraux et investigations

<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence Ciprofloxacine</i>	<i>Fréquence Lévofloxacine</i>	<i>Fréquence Moxifloxacine</i>
<i>Asthénie</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>NC</i>
<i>Fièvre</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>
<i>Œdèmes</i>	<i>Rare</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>
<i>Sudation</i>	<i>Rare</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>

Annexe 2 : Liste des mots-clés utilisés dans la mise au point globale

‘fluoroquinolones and QT interval’, ‘fluoroquinolones and kidney injury’, ‘fluoroquinolones and retinopathy’, ‘fluoroquinolones and photosensitivity’, ‘fluoroquinolones and hypersensitivity’, ‘fluoroquinolones and carpal tunnel syndrome’, ‘fluoroquinolones and liver injury’, ‘fluoroquinolone associated disability’, ‘fluoroquinolones and tympanic membrane perforation’, ‘fluoroquinolones and insuline’, ‘fluoroquinolones and Clostridium difficile’, ‘fluoroquinolones and antimicrobial resistance’ ‘fluoroquinolones and arthralgia’, ‘fluoroquinolones and myalgia’, ‘fluoroquinolones and arthritis’, ‘fluoroquinolones and myasthenia’, ‘fluoroquinolones and rhabdomyolysis’, ‘fluoroquinolones and eosinophilia’, ‘fluoroquinolones and leucopenia’, ‘fluoroquinolones and anemia’, ‘fluoroquinolones and neutropenia’, ‘fluoroquinolones and thrombocytopenia’, ‘fluoroquinolones and thrombocytosis’, ‘fluoroquinolones and INR’, ‘fluoroquinolones and agranulocytosis’, ‘fluoroquinolones and aplasia’, ‘fluoroquinolones and haemolysis’, ‘fluoroquinolones and SIADH’, ‘fluoroquinolones and antibiotic resistance’, ‘fluoroquinolones and angioedema’, ‘fluoroquinolones and anaphylactic choc’, ‘fluoroquinolones and rash’, ‘fluoroquinolones and prurit’, ‘fluoroquinolones and urticaria’, ‘fluoroquinolones and petechia’, ‘fluoroquinolones and Stevens-Johnson’, ‘fluoroquinolones and Lyell’, ‘fluoroquinolones and vascularitis’, ‘fluoroquinolones and SIADH’, ‘fluoroquinolones and hyperglycemia’, ‘fluoroquinolones and anorexia’, ‘fluoroquinolones and hypoglycemia’, ‘fluoroquinolones and hyperlipidemia’, ‘fluoroquinolones and hyperuricemia’, ‘fluoroquinolones and headache’, ‘fluoroquinolones and dizziness’, ‘fluoroquinolones and insomnia’, ‘fluoroquinolones and dysgueusia’, ‘fluoroquinolones and convulsion’, ‘fluoroquinolones and migraine’, ‘fluoroquinolones and coordination’, ‘fluoroquinolones and dyskinesia’, ‘fluoroquinolones and extrapyramidal syndrom’, ‘fluoroquinolones and olfaction’, ‘fluoroquinolones and memory’, ‘fluoroquinolones and intracranial hypertension and pseudo-tumor cerebri’, ‘fluoroquinolones and attention disorder’, ‘fluoroquinolones and diplopia’, ‘fluoroquinolones and colour vision’, ‘fluoroquinolones and loss of vision’, ‘fluoroquinolones and uveitis’, ‘fluoroquinolones and photophobia’, ‘fluoroquinolones and transillumination of the iris’, ‘fluoroquinolones and tinnitus’, ‘fluoroquinolones and hearing loss’, ‘fluoroquinolones and stomatitis’, ‘fluoroquinolones and vertigo’, ‘fluoroquinolones and vasodilation’, ‘fluoroquinolones and hypotension’, ‘fluoroquinolones and hypertension’, ‘fluoroquinolones and syncope’, ‘fluoroquinolones and vascularitis’, ‘fluoroquinolones and tachycardia’, ‘fluoroquinolones and palpitations’, ‘fluoroquinolones and fibrillation’, ‘fluoroquinolones and angina pectoris’,

'fluoroquinolones and dyspnea', 'fluoroquinolones and bronchospasme', 'fluoroquinolones and pneumopathy', 'fluoroquinolones and nausea', 'fluoroquinolones and diarrhea', 'fluoroquinolones and vomiting', 'fluoroquinolones and abdominal pain', 'fluoroquinolones and dyspepsia', 'fluoroquinolones and constipation', 'fluoroquinolones and gastritis', 'fluoroquinolones and colitis', 'fluoroquinolones and pancreatitis', 'fluoroquinolones and bilirubinemia', 'fluoroquinolones and amylasemia', 'fluoroquinolones and hepatic necrosis', 'fluoroquinolones and hematuria', 'fluoroquinolones and christalluria', 'fluoroquinolones and nephritis', 'fluoroquinolones and creatininemia', 'fluoroquinolones and dehydration', 'fluoroquinolones and asthenia'.

Annexe 3 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des tendinopathies

Basé sur les études rétrospectives et prospectives incluses

Nom de l'étude (Référence)	Pays, Auteur, Année de publication	Genre	Risque de tendinopathie ^{1,2}	Risque de rupture tendineuse ¹	Autres facteurs de risques significatifs ¹
Impact of age, sex, obesity and steroid use on quinolone-associated tendon disorder (32)	Etats-Unis Wise et al. 2012	Etude case cross-over sur base de données médecine générale	Tendon d'Achille OR 4.3, 95% CI: 3.2-5.7	Tendon d'Achille OR 2.0, 95% CI: 1.2-3.3	Tendinopathie d'Achille >60ans : OR 8.3, 95% CI: 5.4-12.8 IMC <30 : OR 7.7, 95% CI: 4.3-13.7 Glucocorticoïdes : OR 9.1, 95% CI: 4.6-18.0
Association between third-generation fluoroquinolones and Achilles tendon rupture: A self-controlled case series analysis (33)	Japon Takashi et al. 2021	Séries de cas Self-controlled	/	Tendon d'Achille 1ère et 2e génération de FQ IRR 2.94, 95% CI: 1.90 - 4.54 (3e génération) IRR 1.08, 95% CI: 0.80-1.47	Rupture tendon d'Achille 1ère et 2e génération de FQ et glucocorticoïdes : IRR 8.34, 95% CI: 2.27-30.67
Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the affect with and without corticosteroids (34)	Etats-Unis Persson et al. 2019	Cas contrôle nichée sur cohorte de base de données du Royaume-Uni	/	Tout tendon : OR 1.60, 95% CI: 1.22-2.09 Tendon d'Achille : OR 2.71, 95% CI: 1.76-4.17	Rupture tendineuse >60 ans : OR 2.42, 95% CI: 1.74-3.37 Glucocorticoïdes : OR 6.64, 95% CI: 3.99-11.1 Sexe féminin : OR 2.27, 95% CI: 1.54-3.34
Drug treatments associated with Achilles tendon rupture: A case-control study involving 1118 Achilles tendon ruptures (35)	Finlande Nyyssönen et al. 2018	Cas-contrôle sur base de données hospitalière	/	Tendon d'Achille : OR 2.20, 95% CI: 1.28-3.76	Rupture tendon d'Achille : Prise d'agoniste du récepteur de l'angiotensine

					OR 7.59, 95% CI: 1.73-33.36
Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: A case-control study (36)	Italie Corrao et al. 2006	Cas-contrôle sur base de données de Lombardie	Tout tendon: OR 1.7, 95% CI: 1.4-2.0	Tout tendon: OR 1.3, 95% CI: 1.0-1.8 ³ Tendon d'Achille : OR 4.1, 95% CI: 1.8-9.6	Rupture tendineuse : Glucocorticoïdes OR 3.1, 95% CI: 1.5-6.3 Rupture tendon d'Achille : Glucocorticoïdes OR = 43.2, 95% CI: 5.5-341.1
Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population (37)	Etats-Unis Seeger et al. 2006	Cas-contrôle nichée sur base de données d'assurance maladie	/	Tendon d'Achille : (OR = 1.2, 95% CI: 0.9-1.7 ³)	Résultats non significatifs pour association de glucocorticoïdes ou âge élevée
Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan (38)	Japon, Hori et al. 2012	Cohorte sur base de données hospitalière	Tout tendon : RR (par rapport aux céphalosporines) : 6.29, 95% CI: 2.27-17.46		Tendinopathie >60 ans : résultat non significatif
Relative and absolute risk of tendon rupture with fluoroquinolones and concomitant fluoroquinolone/corticosteroid therapy: Population-based nested case-control study (39)	Royaume-Uni Morales et al. 2018	Cas-contrôle nichée sur base de données de médecine générale	/	Tout tendon : aIRR 1.61, 95% CI: 1.25-2.09 Tendon d'Achille : aIRR 3.14, 95% CI: 2.11-4.65	Rupture tendineuse : Glucocorticoïdes aIRR 6.88, 95% CI: 3.93-12.03 Rupture tendon d'Achille : Glucocorticoïdes aIRR 19.36, 95% CI: 7.78-48.19
The relative risk of Achilles tendon injury in patients taking quinolones (40)	Etats-Unis Jupiter et al. 2018	Cohorte rétrospective	Tendon d'Achille: Par rapport aux autres antibiotiques OR 1.24,	/	Association avec l'âge non significatif

			95% CI: 1.17-1.31 Et population générale OR : 1.54, 95% CI: 1.44-1.64		
Use of fluoroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: A population-based cohort study (41)	Danemark Sode et al. 2007	Cohorte rétrospective sur base de données de soins primaires et secondaires avec analyse case-crossover	/	Tendon d'Achille OR 1.8, 95% CI: 0.5-6.9 ³	/
Fluoroquinolones and collagen associated adverse events: a longitudinal cohort study (42)	Canada Daneman et al. 2015	Cohorte longitudinale de patients ≥65 ans	/	Tout tendon : HR 3.13, 95% CI: 2.98-3.28	/

¹ Analyse faite sur l'utilisation de toutes fluoroquinolones sauf si mention contraire ; ² Le terme 'tendinopathies' inclut toute lésion tendineuse ; OR : odds ratio ou rapport de cotes, CI : intervalle de confiance, IMC : Indice de masse corporelle (kg/m²), IRR = incidence rate ratio, FQ : Fluoroquinolones, ³ Résultat non significatif, RR : relative risk, aIRR= adjusted incidence rate ratio (ajusté sur certains antécédents des patients comme l'âge, l'indice de masse corporelle, tabagisme etc.), HR= hazard ratio

Annexe 4 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des anévrismes

Basé sur les méta-analyses incluses

Nom de la méta-analyse (Référence)	Auteur, Année de publication	Nombre d'études incluses	Auteurs inclus (type d'étude)	Risque d'anévrisme ou de dissection ¹
Aortic dissection and aortic aneurysms associated with fluoroquinolones: A systematic review and meta-analysis (66)	Singh et al. 2017	2	Lee et al. (cas-contrôle nichée) Daneman et al. (cohorte longitudinale)	AA: OR 2.79, 95% CI: 2.31-3.37 AD: OR 2.25, 95% CI: 2.03-2.49
Fluoroquinolone use and the risk of collagen-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis (67)	Yu et al. 2019	3	Lee et al. (cas-contrôle nichée) Daneman et al. (cohorte longitudinale) Pasternak et al. (cohorte rétrospective)	AA/AD: OR 2.20, 95% CI: 1.92-2.52
Fluoroquinolones and the risk of aortic aneurysm or aortic dissection: a systematic review and meta-analysis (68)	Rawla et al. 2019	4	Lee et al. (cas-contrôle nichée) Lee et al. (case-crossover, 18) Daneman et al. (cohorte longitudinale) Pasternak et al. (cohorte rétrospective)	AA: RR 2.23, 95% CI: 2.01-2.45 AD: RR 1.88, 95% CI: 0.11-3.65 ²
Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: a systematic review and meta-analysis (69)	Noman et al. 2019	3	Lee et al. (cas-contrôle nichée) Daneman et al. (cohorte longitudinale) Pasternak et al. (cohorte rétrospective)	AA/AD: OR 2.04 95% CI: 1.67-2.48
Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: a systematic review and meta-analysis (70)	Latif et al. 2020	4	Lee et al. (cas-contrôle nichée) Lee et al. (case-crossover, 18) Daneman et al. (cohorte longitudinale) Pasternak et al. (cohorte rétrospective) Meng et al. (analyse de données de la Food and Drug Administration) Maumas-Robert et al. (cas contrôle nichée)	AA: RR 2.83, 95% CI: 2.02-3.95 AD: RR 1.99, 95% CI: 1.23-2.75
Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies (71)	Dai et al. 2020	5	Lee et al. (cas-contrôle nichée) Lee et al. (case-crossover) Daneman et al. (cohorte longitudinale) Pasternak et al. (cohorte rétrospective)	AA/AD: OR 2.10, 95% CI: 1.65-2.68 AA: OR 1.74, 95% CI: 1.13-2.66 AD: OR 2.07, 95% CI: 1.33-3.21

			Sommet et al. (analyse de Vigibase)	
The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis (72)	Wee et al. 2021	9	Lee et al. (cas-contrôle nichée) Lee et al. (case-crossover) Daneman et al. (cohorte longitudinale) Pasternak et al. (cohorte rétrospective) Meng et al. (analyse de données de la Food and Drug Administration) Maumas-Robert et al. (cas contrôle nichée) Sommet et al. (analyse de Vigibase) Gopalakrishnan et al, (cohorte rétrospective) Dong et al. (cas-contrôle nichée)	AA/AD: OR 1.47, 95% CI: 1.13-1.89 AA: OR 1.98, 95% CI: 1.59-2.48 AD: OR 2.38, 95% CI: 1.71-3.32

¹ Analyse faite sur l'utilisation de toutes fluoroquinolones sauf si mention contraire ; OR : odds ratio ou rapport de côtes, CI : intervalle de confiance, FQ : Fluoroquinolones, ² Résultat non significatif, RR : relative risk, HR = hazard ratio, AA : Anévrisme aortique, AD : Dissection aortique

Annexe 5 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des neuropathies

Basé sur les études rétrospectives et prospectives incluses

Nom de l'étude (Référence)	Pays, Auteur, Année de publication	Genre	Risque de neuropathie ¹	Autres résultats
Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: A pharmacoepidemiologic study (85)	Canada et États-Unis, Etminan et al. 2014	Cohorte avec cas-contrôle nichée, patients masculins de 45-80 ans	Prise de FQ dans les 14 jours avant diagnostic : RR 1.83, 95% CI : 1.49-2.27	Selon fluoroquinolone : Ciprofloxacine RR 1.93, 95% CI: 1.32-2.82 Lévofloxacine RR 2.06, 95% CI: 1.24-3.40 Moxifloxacine RR 2.61, 95% CI: 1.12-6.07
Fluoroquinolone use and the risk of carpal tunnel syndrome: A pharmacoepidemiologic study (84)	Canada, Cheng et al, 2017	Cohorte avec cas-contrôle nichée	/	Risque de canal carpien (prise de FQ dans l'année précédant le diagnostic) : RR 1.34, 95% CI: 1.31-1.37
Association between peripheral neuropathy and exposure to oral fluoroquinolone or amoxicillin-clavulanate therapy (83)	Royaume-Uni, Morales et al. 2019	Cohorte avec cas-contrôle nichée, base de données de médecine générale	Prise de FQ dans les 30 jours avant diagnostic : aIRR 1.47, 95% CI: 1.13-1.92	/

¹ Analyse faite sur l'utilisation de toutes fluoroquinolones sauf si mention contraire ;CI : intervalle de confiance, IRR = incidence rate ratio, FQ : Fluoroquinolones, RR : rate ratio, aIRR= adjusted incidence rate ratio (ajusté sur certains antécédents des patients comme l'âge, l'indice de masse corporelle, tabagisme etc.)

Annexe 6 : Tableau avec les résultats de l'analyse de risque des valvulopathies

Basé sur les études rétrospectives incluses

Nom de l'étude (Référence)	Pays, Auteur, Année de publication	Genre	Risque de valvulopathie ¹	Autres résultats
Oral Fluoroquinolones and risk of mitral and aortic regurgitation (88)	États-Unis et Canada, Etminan et al. 2019	Cohorte sur 2 bases de données des États-Unis avec cas-contrôle nichée	OR 1.45, 95% CI: 1.20-1.77 Ciprofloxacine : OR 1.67, 95% CI: 1.24-2.25 Lévofloxacine : OR 1.80, 95% CI: 1.37-2.37 Moxifloxacine : OR 0.73, 95% CI: 0.41-1.32 ²	Prise entre 0-30 jours avant évènement : Comparé à amoxicilline aRR 2.40, 95% CI: 1.82-3.16 Comparé à azithromycine aRR 1.75, 95% CI: 1.34-2.29 Prise entre 30-60 jours avant évènement : Comparé à amoxicilline aRR 1.47, 95% CI: 1.03-2.09 Comparé à azithromycine aRR 1.37, 95% CI: 0.95-1.98 ² Prise entre 60-90 jours avant évènement : Comparé à amoxicilline aRR 1.06, 95% CI: 0.91-1.21 ² Comparé à azithromycine aRR 1.18, 95% CI: 1.01-1.38
Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation: a nationwide nested case-control study (90)	Danemark, Strange et al. 2021	Cohorte avec cas-contrôle nichée	HR 1.02, 95%CI: 0.95-1.09 ²	Résultats non significatifs pour la prise dans les 30, 90 ou 365 jours avant l'évènement

¹ Analyse faite sur l'utilisation de toutes fluoroquinolones sauf si mention contraire ; ² Résultat non significatif ; CI : intervalle de confiance, IRR = incidence rate ratio, FQ : Fluoroquinolones, RR : rate ratio, aRR = adjusted rate ratio (ajusté sur certains antécédents des patients comme l'âge, hypertension artérielle, le diabète etc.) ; HR = hazard ratio

Bibliographie

1. Ligon BL. Penicillin: its discovery and early development. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1 janv 2004;15(1):52-7.
2. Schaberg T, Möller M, File T, Stauch K, Landen H. Real-Life Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis with Moxifloxacin or Macrolides: A Comparative Post-Marketing Surveillance Study in General Practice. *Clin Drug Investig.* déc 2006;26(12):733.
3. Elies W, Landen H, Stauch K. Efficacy and Tolerability of Moxifloxacin in Patients with Sinusitis Treated in General Practice. *Clin Drug Investig.* août 2004;24(8):431-9.
4. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 oct 2022]. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>
5. VIDAL [Internet]. [cité 12 oct 2022]. «Les antibiotiques, c'est pas automatique!». Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-pas-automatique.html>
6. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm.* 2009;66 No.:587-604.
7. Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JHays, Brundage RPauline. 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. *J Med Pharm Chem.* 1 sept 1962;5(5):1063-5.
8. Damas P. [Fluoroquinolones]. *Rev Med Liege.* janv 1996;51(1):50-2.
9. Delafloxacin - LiverTox - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/books/NBK548907/>
10. Quinolones [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
11. Drlica K, Malik M. Fluoroquinolones: Action and Resistance. *Curr Top Med Chem.* 3(3):249-82.
12. PubChem. Ciprofloxacin [Internet]. 2022 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2764>
13. Rubinstein E. History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy.* 2001;47 Suppl 3:3-8; discussion 44-48.
14. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT Prolongation and Torsade de Pointes Induced by Fluoroquinolones: Infrequent Side Effects from Commonly Used Medications. *Cardiology.* 2011;120(2):103-10.

15. Ciprofloxacine [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00537>
16. PubChem. Levofloxacine [Internet]. 2022 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/149096>
17. Levofloxacine [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01137>
18. PubChem. Moxifloxacine [Internet]. 2022 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/152946>
19. Moxifloxacine [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00218>
20. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. CBIP. [cité 27 oct 2022]. Moxifloxacine, Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: <https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/62bc52ba1e5c015ab3b1abe7>
21. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett.* 28 févr 2002;127(1):269-77.
22. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 9 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>
23. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2022 [cité 17 avr 2023]. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics>
24. Drugwatch.com [Internet]. [cité 9 déc 2022]. Black Box Warnings - Fast-Tracked Drugs & Increased Use. Disponible sur: <https://www.drugwatch.com/fda/black-box-warnings/>
25. European Medicines Agency. Direct Healthcare Professional Communication: Systemic and inhaled fluoroquinolones: risk of heart valve regurgitation/incompetence [Internet]. European Medicines Agency; 2020 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-systemic-inhaled-fluoroquinolones-risk-heart-valve/incompetence_en.pdf
26. Vandenberghe H. Antibiotiques de type fluoroquinolone systémiques et inhalées - risque de régurgitation / insuffisance valvulaire cardiaque. Communication directe aux professionnels de la santé, information transmise sous l'autorité de l'AFMPS belge et du Ministère-Direction de la Santé luxembourgeois [Internet]. 2020 [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_fluoroquinolones_fr_-_website_1.pdf
27. Vandenberghe H. Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique ou par voie inhalée - rappel des restrictions d'utilisation. Communication directe aux professionnels de la santé, information transmise sous l'autorité de l'AFMPS (pour la

- Belgique) et de la Direction de la Santé (pour le Grand-Duché de Luxembourg) [Internet]. 2023 [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/648ae70080103735e682647b>
28. Trevena L. Assessing, communicating, and managing risk in general practice. *Br J Gen Pract.* avr 2014;64(621):166-7.
 29. Bird S. Risk management: what is it? *Aust Fam Physician.* 2007;36(1-2):67-8.
 30. Tsai WC, Yang YM. Fluoroquinolone-associated tendinopathy. *Chang Gung Med J.* oct 2011;34(5):461-7.
 31. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. *J Athl Train.* 2014;49(3):422-7.
 32. Wise B, Peloquin C, Choi H, Lane N, Zhang Y. Impact of Age, Sex, Obesity, and Steroid Use on Quinolone-Associated Tendon Disorders. *Am J Med.* déc 2012;125(12):1228.e23-1228.e28.
 33. Chinen T, Sasabuchi Y, Matsui H, Yasunaga H. Association Between Third-Generation Fluoroquinolones and Achilles Tendon Rupture: A Self-Controlled Case Series Analysis. *Ann Fam Med.* 1 mai 2021;19(3):212-6.
 34. Persson R, Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(5):949-59.
 35. Nyysönen T, Lantto I, Lüthje P, Selander T, Kröger H. Drug treatments associated with Achilles tendon rupture. A case-control study involving 1118 Achilles tendon ruptures. *Scand J Med Sci Sports.* 2018;28(12):2625-9.
 36. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf.* 2006;29(10):889-96.
 37. Seeger JD, West WA, Fife D, Noel GJ, Johnson LN, Walker AM. Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(11):784-92.
 38. Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J. Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(8):886-9.
 39. Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case–Control Study. *Clin Drug Investig.* 2019;39(2):205-13.
 40. Jupiter DC, Fang X, Ashmore Z, Shibuya N, Mehta HB. The Relative Risk of Achilles Tendon Injury in Patients Taking Quinolones. *Pharmacotherapy.* sept 2018;38(9):878-87.

41. Sode J, Obel N, Hallas J, Lassen A. Use of fluoroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 mai 2007;63(5):499-503.
42. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 18 nov 2015;5(11):e010077.
43. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 oct 2019;75(10):1431-43.
44. Doral MN, Alam M, Bozkurt M, Turhan E, Atay OA, Dönmez G, et al. Functional anatomy of the Achilles tendon. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1 mai 2010;18(5):638-43.
45. Tsai WC, Hsu CC, Chen CPC, Chang HN, Wong AMK, Lin MS, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res*. 2011;29(1):67-73.
46. Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Lode H, Stahlmann R. Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *Int J Antimicrob Agents*. 1 avr 2010;35(4):366-74.
47. Bisaccia DR, Aicale R, Tarantino D, Peretti GM, Maffulli N. Biological and chemical changes in fluoroquinolone-associated tendinopathies: a systematic review. *Br Med Bull*. 19 juin 2019;130(1):39-49.
48. Bidell MR, Lodise TP. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2016;36(6):679-93.
49. Hall MM, Finnoff JT, Smith J. Musculoskeletal Complications of Fluoroquinolones: Guidelines and Precautions for Usage in the Athletic Population. *PM&R*. 2011;3(2):132-42.
50. Sbardella D, Tundo GR, Fasciglione GF, Gioia M, Bisicchia S, Gasbarra E, et al. Role of Metalloproteinases in Tendon Pathophysiology. *Mini-Rev Med Chem*. 14(12):978-87.
51. Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Stahlmann R. Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. *Toxicology*. 15 août 2005;212(1):24-36.
52. Cornillon J, Campos L, Guyotat D. *Focal adhesion kinase* (FAK), une protéine aux fonctions multiples. *médecine/sciences*. juin 2003;19(6-7):743-52.
53. Tsai WC, Hsu CC, Chen HC, Hsu YH, Lin MS, Wu CW, et al. Ciprofloxacin-mediated inhibition of tenocyte migration and down-regulation of focal adhesion kinase phosphorylation. *Eur J Pharmacol*. 1 avr 2009;607(1):23-6.
54. Chang HN, Pang JHS, Chen CPC, Ko PC, Lin MS, Tsai WC, et al. The effect of aging on migration, proliferation, and collagen expression of tenocytes in response to ciprofloxacin. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. mai 2012;30(5):764-8.
55. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2005;41(Supplement_2):S144-57.
56. Bolon B. Mini-Review: Toxic Tendinopathy. *Toxicol Pathol*. 1 oct 2017;45(7):834-7.

57. Mehlhorn AJ, Brown DA. Infectious Diseases: Safety Concerns with Fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 1 nov 2007;41(11):1859-66.
58. Asplund CA, Best TM. Achilles tendon disorders. *BMJ.* 12 mars 2013;346:f1262.
59. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf.* 1 sept 2013;36(9):709-21.
60. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy.* 2001;47 Suppl 3:9-14; discussion 44-48.
61. Melhus A. Fluoroquinolones and tendon disorders. *Expert Opin Drug Saf.* mars 2005;4(2):299-309.
62. Arabyat RM, Raisch DW, McKoy JM, Bennett CL. Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf.* 2 nov 2015;14(11):1653-60.
63. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Sipos M, Mogosan C. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone induced disabling and potentially permanent musculoskeletal and connective tissue disorders. *Sci Rep.* 13 juill 2021;11:14375.
64. Zargar Baboldashti N, Poulsen RC, Franklin SL, Thompson MS, Hulley PA. Platelet-Rich Plasma Protects Tenocytes From Adverse Side Effects of Dexamethasone and Ciprofloxacin. *Am J Sports Med.* 1 sept 2011;39(9):1929-35.
65. Lowes DA, Wallace C, Murphy MP, Webster NR, Galley HF. The mitochondria targeted antioxidant MitoQ protects against fluoroquinolone-induced oxidative stress and mitochondrial membrane damage in human Achilles tendon cells. *Free Radic Res.* 1 janv 2009;43(4):323-8.
66. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 1 déc 2017;130(12):1449-1457.e9.
67. Yu X, Jiang D sheng, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 1 sept 2019;42(9):1025-33.
68. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019;17(1):3-10.
69. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* janv 2019;274:299-302.
70. Latif A, Ahsan MJ, Kapoor V, Lateef N, Malik SU, Patel AD, et al. Fluoroquinolones and the Risk of Aortopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* sept 2020;119(3):185-9.

71. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 3 févr 2020;20(1):49.
72. Wee I, Chin B, Syn N, Lee KS, Ng JJ, Choong AMTL. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 26 mai 2021;11(1):11073.
73. Del Zotto E, Pezzini A. Use of fluoroquinolones and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Eur J Neurol.* 2019;26(7):1028-31.
74. Demetrious JS. Spontaneous cervical artery dissection: a fluoroquinolone induced connective tissue disorder? *Chiropr Man Ther.* 2018;26:22.
75. Maumus-Robert S, Debette S, Bérard X, Mansiaux Y, Tubert-Bitter P, Pariente A. Risk of Intracranial Aneurysm and Dissection and Fluoroquinolone Use. *Stroke.* 1 mars 2020;51(3):994-7.
76. Jun C, Fang B. Current progress of fluoroquinolones-increased risk of aortic aneurysm and dissection. *BMC Cardiovasc Disord.* 28 sept 2021;21:470.
77. Lai CC, Lu CT, Kao KC, Lu MC, Ko WC, Hsueh PR. Association of fluoroquinolones use with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection: Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 1 avr 2021;54(2):182-4.
78. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf.* 2 nov 2019;18(11):1055-63.
79. LeMaire SA, Zhang L, Zhang NS, Luo W, Barrish JP, Zhang Q, et al. Ciprofloxacin accelerates aortic enlargement and promotes dissection and rupture in Marfan mice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 mars 2022;163(3):e215-26.
80. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* sept 2018;153(9):e181804.
81. Lee CC, Lee M tse G, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 18 sept 2018;72(12):1369-78.
82. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. *JAMA Surg.* 1 mars 2021;156(3):264-72.
83. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 1 juill 2019;76(7):827.

84. Cheng JZ, Sodhi M, Etminan M, Carleton BC. Fluoroquinolone Use and Risk of Carpal Tunnel Syndrome: A Pharmacoepidemiologic Study. *Clin Infect Dis*. 15 août 2017;65(4):684-6.
85. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: A pharmacoepidemiologic study. *Neurology*. 30 sept 2014;83(14):1261-3.
86. Kuehn BM. FDA Warning and Study Highlight Fluoroquinolone Risks. *JAMA*. 11 sept 2013;310(10):1014.
87. Hedenmalm K, Spigset O. Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. avr 1996;37(4):831-7.
88. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 17 sept 2019;74(11):1444-50.
89. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 janv 2019;157(1):109-119.e2.
90. Strange JE, Holt A, Blanche P, Gislason G, Torp-Pedersen C, Christensen DM, et al. Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation: a nationwide nested case-control study. *Eur Heart J*. 7 août 2021;42(30):2899-908.
91. nhs.uk [Internet]. 2021 [cité 23 avr 2023]. Overview - Psychosis. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/psychosis/overview/>
92. Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, et al. Fluoroquinolone-Related Neuropsychiatric Events in Hospitalized Veterans. *Psychosomatics*. 1 mai 2018;59(3):259-66.
93. Grahl JJ, Stollings JL, Rakhit S, Person AK, Wang L, Thompson JL, et al. Antimicrobial exposure and the risk of delirium in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl*. 12 déc 2018;22(1):337.
94. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review. *Clin Ther*. 1 nov 2014;36(11):1489-1511.e4.
95. Stahlmann R, Lode H. Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly. *Drugs Aging*. 1 mars 2010;27(3):193-209.
96. Täubel J, Ferber G, Fernandes S, Camm AJ. Diurnal Profile of the QTc Interval Following Moxifloxacin Administration. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(1):35-44.
97. Täubel J, Prasad K, Rosano G, Ferber G, Wibberley H, Cole ST, et al. Effects of the Fluoroquinolones Moxifloxacin and Levofloxacin on the QT Subintervals: Sex Differences in Ventricular Repolarization. *J Clin Pharmacol*. mars 2020;60(3):400-8.

98. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 10 juin 2019;16(7):1018-22.
99. Hug B, Abbas R, Leister C, Burns J, Sonnichsen D. A single-dose, crossover, placebo- and moxifloxacin-controlled study to assess the effects of neratinib (HKI-272) on cardiac repolarization in healthy adult subjects. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 août 2010;16(15):4016-23.
100. Matz J, Graff C, Vainio PJ, Kallio A, Højer AM, Struijk JJ, et al. Effect of nalmefene 20 and 80 mg on the corrected QT interval and T-wave morphology: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and moxifloxacin-controlled, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 1 nov 2011;31(11):799-811.
101. Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, van Veenhuyzen D, Arvis P. Update on the Cardiac Safety of Moxifloxacin. *Curr Drug Saf.* avr 2012;7(2):149-63.
102. Johannesen L, Vicente J, Mason J, Erato C, Sanabria C, Waite-Labott K, et al. Late Sodium Current Block for Drug-Induced Long QT Syndrome: Results From a Prospective Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2016;99(2):214-23.
103. Kang J, Wang L, Chen XL, Triggle DJ, Rampe D. Interactions of a Series of Fluoroquinolone Antibacterial Drugs with the Human Cardiac K⁺ Channel HERG. *Mol Pharmacol.* 1 janv 2001;59(1):122-6.
104. Berger FA, Monadian N, de Groot NMS, Santbergen B, van der Sijs H, Becker ML, et al. QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2018;84(2):369-78.
105. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias. *Medicine (Baltimore).* 3 nov 2017;96(44):e8273.
106. Mehrzad R, Barza M. Weighing the adverse cardiac effects of fluoroquinolones: A risk perspective. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(11):1198-206.
107. Assimon MM, Pun PH, Wang LCH, Al-Khatib SM, Brookhart MA, Weber DJ, et al. Analysis of Respiratory Fluoroquinolones and the Risk of Sudden Cardiac Death Among Patients Receiving Hemodialysis. *JAMA Cardiol.* 1 janv 2022;7(1):75-83.
108. Comprendre les allergies [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergies/comprendre-allergies>
109. Kelesidis T, Fleisher J, Tsiodras S. Anaphylactoid Reaction Considered Ciprofloxacin Related: A Case Report and Literature Review. *Clin Ther.* mars 2010;32(3):515-26.
110. Muller Y, Andrey D, Emonet S, Harr T, Spoerl D. Allergies et effets indésirables dus aux fluoroquinolones. *Rev Médicale Suisse.* 2015;5.
111. Krantz MS, Stone CA, Yu R, Adams SN, Phillips EJ. Criteria for Intradermal Skin Testing and Oral Challenge in Patients Labeled as Fluoroquinolone Allergic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2021;9(2):1024-1028.e3.

112. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on Quinolone Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 27 juill 2017;17(8):56.
113. Hamamura-Yasuno E, Matsushita J, Sato S, Shimada T, Tsuchiya Y, Fujimoto K, et al. Determination of key residues in MRGPRX2 to enhance pseudo-allergic reactions induced by fluoroquinolones. *Sci Rep.* 22 avr 2022;12:6650.
114. Merk HF, Bickers DR. Hypersensitivity to non- β -lactam antibiotics. *Allergol Sel.* 24 janv 2022;6:11-7.
115. Liu R, Hu S, Zhang Y, Che D, Cao J, Wang J, et al. Mast cell-mediated hypersensitivity to fluoroquinolone is MRGPRX2 dependent. *Int Immunopharmacol.* 1 mai 2019;70:417-27.
116. McGee EU, Samuel E, Boronea B, Dillard N, Milby MN, Lewis SJ. Quinolone Allergy. *Pharm J Pharm Educ Pract.* 19 juill 2019;7(3):97.
117. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(5):560-7.
118. Balakirski G, Merk HF. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2 oct 2017;36(4):307-16.
119. Schmid DA, Depta JPH, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* janv 2006;36(1):59-69.
120. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy.* 2011;66(2):247-54.
121. Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, Longo N, Navarro B, Muñoz D. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(7):607-11.
122. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(1):19-29.
123. Peacock M, Brem R, Macpherson P, Karran P. DNA repair inhibition by UVA photoactivated fluoroquinolones and vemurafenib. *Nucleic Acids Res.* 16 déc 2014;42(22):13714-22.
124. Ouédraogo G, Morlière P, Mazière C, Mazière JC, Santus R. Alteration of the Endocytotic Pathway by Photosensitization with Fluoroquinolones. *Photochem Photobiol.* 2000;72(4):458-63.
125. Seto Y, Inoue R, Ochi M, Gandy G, Yamada S, Onoue S. Combined Use of In Vitro Phototoxic Assessments and Cassette Dosing Pharmacokinetic Study for Phototoxicity Characterization of Fluoroquinolones. *AAPS J.* 8 juill 2011;13(3):482.

126. Dwivedi A, Mujtaba SF, Kushwaha HN, Ali D, Yadav N, Singh SK, et al. Photosensitizing Mechanism and Identification of Levofloxacin Photoproducts at Ambient UV Radiation. *Photochem Photobiol.* 2012;88(2):344-55.
127. Beberok A, Wrześniok D, Rzepka Z, Rok J, Delijewski M, Otręba M, et al. Effect of fluoroquinolones on melanogenesis in normal human melanocytes HEMn-DP: a comparative in vitro study. *Cutan Ocul Toxicol.* 3 avr 2017;36(2):169-75.
128. Hayashi N, Nakata Y, Yazaki A. New Findings on the Structure-Phototoxicity Relationship and Photostability of Fluoroquinolones with Various Substituents at Position 1. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2004;48(3):799-803.
129. de Guidi G, Bracchitta G, Catalfo A. Photosensitization Reactions of Fluoroquinolones and Their Biological Consequences. *Photochem Photobiol.* 2011;87(6):1214-29.
130. Zhao B, Chignell CF, Rammal M, Smith F, Hamilton MG, Andley UP, et al. Detection and Prevention of Ocular Phototoxicity of Ciprofloxacin and Other Fluoroquinolone Antibiotics. *Photochem Photobiol.* 2010;86(4):798-805.
131. Fallica AN, Barbaraci C, Amata E, Pasquinucci L, Turnaturi R, Dichiarà M, et al. Nitric Oxide Photo-Donor Hybrids of Ciprofloxacin and Norfloxacin: A Shift in Activity from Antimicrobial to Anticancer Agents. *J Med Chem.* 12 août 2021;64(15):11597-613.
132. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ Can Med Assoc J.* 9 juill 2013;185(10):E475-82.
133. Ikuta K, Nakagawa S, Momo K, Yonezawa A, Itohara K, Sato Y, et al. Association of proton pump inhibitors and concomitant drugs with risk of acute kidney injury: a nested case-control study. *BMJ Open.* 15 févr 2021;11(2):e041543.
134. Farid S, Mahmood M, Saleh OMA, Hamadah A, Nasr SH, Garrigos ZE, et al. Clinical Manifestations and Outcomes of Fluoroquinolone-Related Acute Interstitial Nephritis. *Mayo Clin Proc.* 1 janv 2018;93(1):25-31.
135. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalanchi R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE, et al. Clinical and Histopathologic Features of Fluoroquinolone-Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juin 2011;9(6):517-523.e3.
136. Nibell O, Svanström H, Inghammar M. Oral Fluoroquinolone Use and the Risk of Acute Liver Injury: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 sept 2021;74(12):2152-8.
137. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2 oct 2012;184(14):1565-70.
138. Yang HY, Guo DH, Jia WP, Zhu M, Xu YJ, Wang XY. Incidence, clinical features, and risk factors of fluoroquinolone-induced acute liver injury: a case-control study. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:389-95.

139. Oyebode OT, Adebisi OR, Olorunsogo OO. Toxicity of some broad-spectrum antibacterials in normal rat liver: the role of mitochondrial membrane permeability transition pore. *Toxicol Mech Methods*. 12 févr 2019;29(2):128-37.
140. Patel NS. Fluoroquinolone use is the predominant risk factor for the development of a new strain of clostridium difficile-associated disease. *BJU Int*. juin 2007;99(6):1333-4.
141. Knecht H, Neulinger SC, Heinsen FA, Knecht C, Schilhabel A, Schmitz RA, et al. Effects of β -Lactam Antibiotics and Fluoroquinolones on Human Gut Microbiota in Relation to Clostridium difficile Associated Diarrhea. *PLoS ONE*. 28 févr 2014;9(2):e89417.
142. Kanerva M, Ollgren J, Voipio T, Mentula S, Lyytikäinen O. Regional differences in Clostridium difficile infections in relation to fluoroquinolone and proton pump inhibitor use, Finland, 2008–2011. *Infect Dis*. 3 août 2015;47(8):530-5.
143. Weiss K. Clostridium difficile and fluoroquinolones: is there a link? *Int J Antimicrob Agents*. 1 mars 2009;33:S29-32.
144. Deshpande A, Pant C, Jain A, Fraser TG, Rolston DDK. Do fluoroquinolones predispose patients to Clostridium difficile associated disease? A review of the evidence. *Curr Med Res Opin*. 1 févr 2008;24(2):329-33.
145. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A, Rochon PA, Juurlink DN. Are Broad-Spectrum Fluoroquinolones More Likely To Cause Clostridium difficile-Associated Disease? *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2006;50(9):3216-9.
146. Wiczorkiewicz JT, Lopansri BK, Cheknis A, Osmolski JR, Hecht DW, Gerding DN, et al. Fluoroquinolone and Macrolide Exposure Predict Clostridium difficile Infection with the Highly Fluoroquinolone- and Macrolide-Resistant Epidemic C. difficile Strain BI/NAP1/027. *Antimicrob Agents Chemother*. 31 déc 2015;60(1):418-23.
147. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone Use and Clostridium difficile–Associated Diarrhea. *Emerg Infect Dis*. juin 2003;9(6):730-3.
148. McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone Use and Risk Factors for Clostridium difficile-Associated Disease within a Veterans Administration Health Care System. *Clin Infect Dis*. 1 nov 2007;45(9):1141-51.
149. Aldape MJ, Packham AE, Nute DW, Bryant AE, Stevens DL. Effects of ciprofloxacin on the expression and production of exotoxins by Clostridium difficile. *J Med Microbiol*. mai 2013;62(Pt 5):741-7.
150. Saxton K, Baines SD, Freeman J, O'Connor R, Wilcox MH. Effects of Exposure of Clostridium difficile PCR Ribotypes 027 and 001 to Fluoroquinolones in a Human Gut Model. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2009;53(2):412-20.
151. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2013;57(5):2326-32.

152. Lodise T, Graves J, Miller C, Mohr JF, Lomaestro B, Smith RP. Effects of gatifloxacin and levofloxacin on rates of hypoglycemia and hyperglycemia among elderly hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. nov 2007;27(11):1498-505.
153. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? *Clin Infect Dis*. 1 août 2009;49(3):402-8.
154. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 1 oct 2013;57(7):971-80.
155. Saraya A, Yokokura M, Gonoi T, Seino S. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and β -cell ATP-sensitive K^+ channels. *Eur J Pharmacol*. 16 août 2004;497(1):111-7.
156. Lewis RJ, Mohr JF. Dysglycaemias and Fluoroquinolones. *Drug Saf*. 1 avr 2008;31(4):283-92.
157. Liao SH, Hu SY, How CK, Hsieh VCR, Chan CM, Chiu CS, et al. Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study. *PLoS ONE*. 4 avr 2022;17(4):e0266471.
158. Juhl CR, Burgdorf J, Knudsen C, Lubberding AF, Veedfald S, Isaksen JL, et al. A randomized, double-blind, crossover study of the effect of the fluoroquinolone moxifloxacin on glucose levels and insulin sensitivity in young men and women. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 26 août 2022 [cité 17 oct 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://dom-pubs-onlinelibrary-wiley-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/10.1111/dom.14851>
159. Ghaly H, Jörns A, Rustenbeck I. Effect of fluoroquinolones on mitochondrial function in pancreatic beta cells. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 14 févr 2014;52:206-14.
160. Ishiwata Y, Itoga Y, Yasuhara M. Effect of levofloxacin on serum glucose concentration in rats. *Eur J Pharmacol*. 3 déc 2006;551(1):168-74.
161. Ishiwata Y, Takahashi Y, Nagata M, Yasuhara M. Effects of Moxifloxacin on Serum Glucose Concentrations in Rats. *Biol Pharm Bull*. 1 avr 2013;36(4):686-90.
162. Telfer SJ. Fluoroquinolone antibiotics and type 2 diabetes mellitus. *Med Hypotheses*. 1 sept 2014;83(3):263-9.
163. Bito M, Tomita T, Komori M, Taogoshi T, Kimura Y, Kihira K. The Mechanisms of Insulin Secretion and Calcium Signaling in Pancreatic β -Cells Exposed to Fluoroquinolones. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(1):31-5.
164. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 1 mai 2023]. Myasthénie. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/myasthenie>
165. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-Associated Myasthenia Gravis Exacerbation. *Drug Saf*. 1 oct 2011;34(10):839-47.
166. Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. *J Clin Med*. 6 avr 2021;10(7):1537.

167. Guis S, Bendahan D, Kozak-Ribbens G, Mattei JP, Le Fur Y, Confort-Gouny S, et al. Investigation of fluoroquinolone-induced myalgia using ³¹P magnetic resonance spectroscopy and in vitro contracture tests. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):774-8.
168. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA.* 4 avr 2012;307(13):1414-9.
169. Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA.* 27 nov 2013;310(20):2184-90.
170. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmol.* avr 2016;134(4):415-21.
171. Fife D, Zhu V, Voss E, Levy-Clarke G, Ryan P. Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases. *Drug Saf.* mars 2014;37(3):171-82.
172. Choi SY, Lim HA, Yim HW, Park YH. Administration of oral fluoroquinolone and the risk of rhegmatogenous retinal detachment: A nationwide population-based study in Korea. *PLoS ONE.* 12 avr 2018;13(4):e0195563.
173. Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL, Barkmeier AJ. Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: a population-based study. *Ophthalmology.* juin 2014;121(6):1269-73.
174. Eftekhari K, Ghodasra DH, Haynes K, Chen J, Kempen JH, VanderBeek BL. Risk of retinal tear or detachment with oral fluoroquinolone use: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2014;23(7):745-52.
175. Shin JY, Jeong S, Jeon HL, Byun S, Park KH, Jeong HE, et al. The risk profile of rhegmatogenous retinal detachment before and after using a fluoroquinolone: a 12 year nationwide self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2018;73(12):3442-53.
176. Carroll DN, Carroll DG. Interactions Between Warfarin and Three Commonly Prescribed Fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 1 mai 2008;42(5):680-5.
177. Lode H. Potential Interactions of the Extended-Spectrum Fluoroquinolones with the CNS. *Drug Saf.* 1 août 1999;21(2):123-35.
178. Sodhi M, Sheldon CA, Carleton B, Etminan M. Oral fluoroquinolones and risk of secondary pseudotumor cerebri syndrome: Nested case-control study. *Neurology.* 22 août 2017;89(8):792-5.
179. Cannizzaro DN, Naughton LF, Freeman MZ, Martin L, Bennett CL, Bove C. A New Criterion for Fluoroquinolone-Associated Disability Diagnosis: Functional Gastrointestinal Disorders. *Medicina (Mex).* 16 déc 2021;57(12):1371.
180. Michalak K, Sobolewska-Włodarczyk A, Włodarczyk M, Sobolewska J, Woźniak P, Sobolewski B. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. *Oxid Med Cell Longev.* 25 sept 2017;2017:e8023935.

181. Grot D, Wasiak K, Tyszkowski J, Stoczynska-Fidelus E, Ochedalski TP, Rieske P. Regeneration difficulties in patients with FQAD can limit the use of iPSc-based cell therapy. *Stem Cell Res Ther.* 21 mai 2022;13:210.
182. Le généraliste au Grand-Duché de Luxembourg [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.medinlux.lu/fr/actualites/socio-professionnel/le-generaliste-au-grand-duche-de-luxembourg.html>
183. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Intern Med.* déc 2020;180(12):1596-605.
184. Lee CC, Lee MTG, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* nov 2015;175(11):1839-47.
185. Sommet A, Bénévent J, Rousseau V, Chebane L, Douros A, Montastruc JL, et al. What Fluoroquinolones Have the Highest Risk of Aortic Aneurysm? A Case/Non-case Study in VigiBase®. *J Gen Intern Med.* avr 2019;34(4):502-3.

DECLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : GLAESNER Prénom : Kelly

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avec connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

Signature originale :

A Erstein, le 20 août 2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Résumé

Introduction : Les fluoroquinolones représentent une classe d'antibiotique puissante et importante dans le traitement des maladies infectieuses. Au début de leur commercialisation elles ont eu la réputation d'être des antibiotiques à large spectre avec peu d'effets indésirables. Des avertissements mondiaux publiés au 21^e siècle semblent mettre en doute leur innocuité. Le but de ce travail est de faire une revue sur les études parues dans les dernières vingt années au sujet des différents effets indésirables des fluoroquinolones.

Matériel et méthodes : Nous avons choisi d'étudier les trois fluoroquinolones les plus prescrites au Luxembourg. Nous avons fait une revue systématique sur le moteur de recherche Pubmed pour les cinq effets indésirables traités dans les avertissements de l'agence européenne du médicament. Nous avons fait une revue de la littérature non systématique pour les autres effets indésirables mentionnés dans les résumés des caractéristiques du produit.

Résultats : 88 publications ont été analysées pour les revues systématiques. Il s'agit surtout d'études rétrospectives sur base de données d'un pays donné, de méta-analyses et d'études expérimentales. Nous avons constaté une augmentation du risque pour les tendinopathies, anévrysmes, neuropathies et psychoses. Certains facteurs de risque sont associés à une majoration du risque d'effets indésirables. Les revues non systématiques ont démontré que les fluoroquinolones ont des effets sur le segment QT, peuvent provoquer des réactions allergiques systémiques ainsi que locaux au niveau du rein et du foie et sont phototoxiques. En tout nous avons pu analyser 18 effets indésirables.

Discussion : Devant le faible niveau de preuve des études trouvées nous ne pouvons pas établir des conclusions solides. Nous estimons que le risque d'effets indésirables est rare en médecine générale et que les fluoroquinolones peuvent être prescrites si l'indication se pose chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque. Nous conseillons de rester prudent lors de la prescription des fluoroquinolones, de bien expliquer les effets indésirables aux patients et d'interrompre le traitement et de le notifier en cas de suspicion d'effet indésirable.

Rubrique de classement : Médecine générale

Mots-clés : fluoroquinolones ; ciprofloxacine ; lévofloxacine ; moxifloxacine ; effets indésirables ; médecine générale ; Luxembourg

Président : Monsieur le Professeur ANDRES Emmanuel
Assesseurs : Madame la Docteure PIEGER Marion
Monsieur le Docteur DIEDERICH Joé
Monsieur le Docteur MICHEL Jean-François

Adresse de l'auteur: 30, rue A Stackels, L-9083 Ettelbruck, Luxembourg