

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
ADN mt : Acide désoxyribonucléique mitochondrial
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AREEDF : Association pour la reconnaissance et l'étude des effets délétères des fluoroquinolones
ARN : Acide ribonucléique
BNPV : Base nationale de pharmacovigilance
CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
DCI : Dénomination commune internationale
DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom
EMA : European Medical Agency
EMG : Electromyogramme
EI : Effet indésirable
FAERS : Federal drug agency adverse event reporting system
FAK : Focal adhesion kinase
FAS : France Asso Santé
FQ : Fluoroquinolone
GABA : Gamma aminobutyric acid
GI : Gastrointestinnal
HLT : High level term
HLGT : high level general term
HTA : Hypertension artérielle
INRT : Inhibitor of reverse transcriptase
MMP-2 : Matrix metalloproteinase-2
NTS : Noyau du tractus solitaire
PEAG : Pustulose exanthématique aigue généralisée
PRAC : Pharmacovigilance risk assessment committee
PSUSA : Periodic safety Update
PT : Preferred term
RCP : Résumé de caractéristiques du produit
SNP : Système nerveux périphérique
SOC : Système organe classe

1. Contexte/Objectifs/Périmètres

A la suite d'échanges avec l'association pour la reconnaissance et l'étude des effets délétères des fluoroquinolones (AREEDF) (<https://www.fluorchinolone.info/fr>), association d'aide et d'information pour les patients victimes de ces effets, ainsi qu'avec France Asso Santé (FAS), il a été décidé de mener une expertise dont l'objectif est de faire un bilan des nouveaux cas d'effets indésirables des fluoroquinolones recueillis en France depuis l'arbitrage européen de 2019. Un focus particulier est attendu sur les neuropathies périphériques et les troubles musculo-squelettiques. Un point sur les hypothèses mécanistiques à l'origine de ces effets indésirables est également attendu dans le cadre de cette expertise.

Cette expertise comprend une analyse ciblée :

- des effets indésirables relatifs aux neuropathies périphériques et aux troubles musculo-squelettiques, avec analyse du caractère potentiellement irréversible de ces atteintes
- des effets indésirables graves inattendus issus des cas Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)
- des effets indésirables attendus mais « peu caractérisés » dans les RCP (Exemple : situations où la fréquence est indéterminée et pour lesquelles le taux notification suggère une fréquence plus importante que celui attendu dans le RCP)
- des cas BNPV correspondant aux cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones.

A la suite de la réception du rapport d'expertise, l'ANSM a demandé des expertises complémentaires sur les points suivants, lors d'une réunion le 22 avril 2024 :

- focus sur le hors AMM pour les cas de troubles musculosquelettiques et les neuropathies périphériques (hors AMM par rapport à l'indication, la posologie, durée, et si possible par rapport à l'adaptation à la fonction rénale). La date de base définissant un hors AMM est avril 2019, date de l'envoi de la DHPC informant des nouvelles indications (plus précisément le 10 avril 2019 date de publication sur le site internet de l'ANSM). Il est à noter qu'il n'y a pas eu de changement des indications depuis l'arbitrage sauf pour la norfloxacine. Une nouvelle indication a été ajoutée post- arbitrage (infections gastro-intestinales dans la perspective d'une reconnaissance de l'utilisation de cet antibiotique dans la prévention de l'infection du liquide d'ascite chez le patient cirrhotique). Les infections gastro-intestinales font parties des indications retenues dans l'arbitrage pour la norfloxacine mais n'étaient pas dans les AMM initiales en France. Cette implémentation a eu lieu le 28/02/2022.
- focus sur les atteintes cardiaques de type atteintes des valves cardiaques/anévrisme/dissection artérielle et mention de la publication danoise (Fluoroquinolones do not provide added risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study Ellenardóttir et al.).
- focus sur les effets indésirables graves rapportés dans le cadre d'une utilisation intraoculaire ou auriculaire.

2. Données de ventes :

Entre 2017 et 2022 (inclus), en moyenne par année, environ 5,5 millions de boîtes de fluoroquinolones (sous forme orale ou IV) ont été vendues en ville et 5,8 millions d'Unités Communes de Dispensation (UCD) de fluoroquinolones (sous forme orale ou IV) ont été vendues à l'hôpital. Comme l'illustrent les tableaux 1 et 2 le marché est très nettement dominé par l'ofloxacin, la lévofloxacin et la ciprofloxacin qui représentent en cumulé 89.5 % des ventes de fluoroquinolones en ville et 95.6 % des ventes à l'hôpital. Le marché cumulé de la délafloxacin, de la loméfloxacin, de la moxifloxacin et de la norfloxacin représente moins de 2.5% du total des ventes annuelles des fluoroquinolones en 2022.

Concernant les 3 principales fluoroquinolones, les ventes en ville de lévofloxacin augmentent alors que les ventes de ciprofloxacin sont relativement stables et que les ventes d'ofloxacin diminuent. En 2022, les ventes de ces trois molécules étaient relativement équilibrées. La vente de formes orales constitue la quasi-totalité des ventes.

A l'hôpital, les ventes de ciprofloxacin sont en augmentation, atteignant 42 % des ventes de fluoroquinolones en 2022 en nombre de boîtes. Les ventes de lévofloxacin sont relativement stables et les ventes d'ofloxacin diminuent. Ici encore les formes orales représentent la quasi-totalité des ventes. Il est à noter cependant l'augmentation de la vente de formes injectables de ciprofloxacin et de lévofloxacin dont la vente a été multipliée par trois entre 2021 et 2022.

Tableau 1 : Données de ventes annuelles des fluoroquinolones en ville sous forme orale et intraveineuse en nombre de boîte

Médicament	Forme	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Levofloxacin	Orale	1 130 864 17%	1 186 602 19%	1 342 375 24.8%	1 209 204 25.4%	1 274 472 27.2%	1 967 240 36.2%	8 110 757 24.47%
Ofloxacin	Orale	2 589 385 39.1%	2 521 905 40.5%	1 988 042 36.7%	1 823 296 38.3%	1 744 203 37.2%	1 689 921 31.1%	12 356 752 37.27%
Ciprofloxacin	Orale	1 672 454	1 508 523	1 460 901	1 379 004	1 414 460	1 578 118	9 013 460
	Injectable	24 222	27 084	33 526	32 184	30 002	28 031	175 049
	Orale + injectable	25.62%	24.68%	27.56%	29.62%	30.78%	29.59%	27.72%
Norfloxacin	Orale	804 358 12.2%	636 685 10.2%	373 024 6.9%	202 693 4.3%	137 816 3%	101 567 1.9%	2 256 143 6.81%
Moxifloxacin	Orale	125 363 1.9%	111 799 1.8%	85 480 1.6%	58 805 1.2%	52 263 1.1%	63 809 1.2%	497 519 1.5%
Lomefloxacin	Orale	█	█	█	█	█	█	█
Total		█	█	█	█	█	█	█

Tableau 2 : Données de ventes annuelles des fluoroquinolones sous forme orale et intraveineuse à l'hôpital en nombre d'UCD

UCD : Unités Communes de Dispensation

Médicament	Forme	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Ofloxacin	Orale	3 080 020	2 773 700	2 100 160	1 773 660	1 659 390	1 407 520	11 527 073
	Injectable	204 680	174 440	166 800	206 280	233 920	206 560	263 778
	Orale + Injectable	48,5%	45,5%	40,8%	38,9%	36,4%	29,5%	34.1%
Ciprofloxacin	Orale	1 950 538	1 933 780	1 900 943	1 750 957	1 876 984	2 113 871	12 794 450
	Injectable	2 458	1 357	185	460	66 547	192 771	1 192 680
	Orale + Injectable	28,8%	29,9%	34,2%	34,4%	37,4%	42%	40.45%
Levofloxacin	Orale	1 050 150	1 196 365	1 141 595	1 201 750	1 131 675	1 190 700	6 912 235
	Injectable	2007	1027	1460	1349	93 065	281 584	380 492
	Orale + Injectable	15,5%	18,5%	20,6%	23,7%	23,6%	26,9%	21.09%
Norfloxacin	Orale	450 440 6,7%	364 730 5,7%	210 860 3,8%	125 480 2,5%	113 360 2,2%	57 100 1%	1 321 970 3.82%
	Injectable	2 250	1 365	1 555	1 520	1 810	595	9 095
Moxifloxacin	Orale	33 634	32 799	28 050	25 038	23 917	23 379	166 817
	Injectable	2 250	1 365	1 555	1 520	1 810	595	9 095
	Orale + Injectable	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,4%	0.51%
Delafloxacin								
Lomefloxacin								
Total								

3. Analyse des effets indésirables relatifs aux neuropathies périphériques

a. Méthodologie

Une extraction incluant un line-listing avec narratifs des cas a été envoyée par l'ANSM le 09/10/2023 sur la demande du CRPV avec les critères suivants :

1. Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
2. Type des cas : Sans restriction ;
3. Date : Date de saisie de la V0 entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023
4. Médicament : Lévofloxacine (Tavanic et génériques), Ofloxacine (Oflocet, Monoflocet, génériques), Norfloxacine (génériques), Moxifloxacine (Izilox et génériques), Loméfloxacine (Décalogiflox et Logiflox), Delafloxacine (Quofenix), Ciprofloxacine (Ciflox, Uniflox et génériques)
5. Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
6. Gravité : Cas Graves
7. Population : Sans restriction
8. Effet(s) codé(s) en PT : 191 PTs ont été sélectionnés

Agitation, Agression, Anomalie du comportement, Anxiété, Anxiété généralisée, Appétit diminué, Asthénie, Attaque de panique, Capacité de travail altérée, Cauchemar, Comportement suicidaire, Décompensation psychiatrique, Délire, Délire de persécution, Dépression, Dépression majeure, Désorientation, Etat confusionnel, Exhibitionnisme, Expérience de mort imminente, Fatigue, Hallucination, Hallucination auditive, Hallucination visuelle, Hallucinations mixtes, Humeur dépressive, Humeur modifiée, Idée délirante, Idée délirante de persécution, Idées suicidaires, Incohérence, Insomnie, Insomnie de début de nuit, Irritabilité, Labilité affective, Logorrhée, Malaise, Malnutrition, Manie, Paranoïa, Parole désorganisée, Perte de la libido, Perte de l'indépendance dans les activités quotidiennes, Pleurs, Rêves anormaux, Sensation de nervosité, Sensation d'ébriété, Sensation d'état anormal, Sensation d'oppression, Stress, Symptôme dépressif, Symptôme psychotique, Syndrome de glissement, Tachyphrénie, Tentative de suicide, Terreurs nocturnes, Tétanie, Trouble alimentaire, Trouble anxieux, Trouble de dépersonnalisation-déréalisation, Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, Trouble de l'alimentation, Trouble délirant, type non précisé, Trouble dissociatif, Trouble du comportement, Trouble du sommeil, Trouble obsessionnel compulsif, Trouble psychotique, Trouble psychotique bref avec facteur de stress marqué, Troubles affectifs, Troubles mentaux, Dysfonction sexuelle, Accident cérébrovasculaire, Acouphène, Ageusie, Altération de l'état de conscience, Amnésie, Amnésie antérograde, Anosmie, Aphasie, Arrêt cardiorespiratoire, Atteinte de la mémoire, Brouillard mental, Céphalée, Céphalée de tension, Coma, Convulsion, Convulsion clonique, Coordination anormale, Crise convulsive partielle, Crise tonico-clonique généralisée, Crises convulsives focales dyscognitives, Démence, Déséquilibre neurovégétatif, Désordre du goût, Détresse respiratoire, Diminution du niveau de conscience, Diplopie, Dysarthrie, Dysesthésie, Dysfonction motrice, Dysgueusie, Dyskinésie, Dysphagie, Dysphonie, Dystasie, Dystonie, Encéphalite, Encéphalopathie, Encéphalopathie épileptique, Encéphalopathie hépatique, Encéphalopathie toxique, Epilepsie, Etat de mal épileptique, Gêne de la tête, Hémiplégie, Hyperactivité psychomotrice, Hyperesthésie, Hypertonie, Hypoesthésie, Hyporéactivité aux stimuli, Incapacité ambulatoire, Incapacité de marcher, Incontinence, Léthargie, Méningite, Méningite aseptique, Mouvements cloniques toniques, Myasthénie grave, Myoclonie, Myoclonie de la paupière, Nystagmus, Paralysie, Paresthésie, Paresthésie orale, Parosmie, Perte de conscience, Perturbation de l'attention, Perturbation des mouvements, Petit mal épileptique, Prodromes de syncope, Quadriplégie, Sensation de brûlure, Sensation vertigineuse, Somnolence, Surdité neurosensorielle, Symptôme neurologique, Syncope, Syndrome cérébelleux, Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, Syndrome des jambes sans repos, Tremblement, Tremblement essentiel, Tremblement postural, Trismus, Trouble cognitif, Trouble de la parole, Trouble de l'équilibre, Trouble du langage, Trouble du système nerveux, Trouble

extrapyramidal, Trouble sensitivomoteur, Trouble sensoriel, Troubles de la démarche, Vertige, Œdème papillaire, Atrophie musculaire, Diplégie, Fourmillements, Neuropathie à petites fibres, Neuropathie axonale, Neuropathie axonale sensitivomotrice aiguë, Neuropathie motrice périphérique, Neuropathie optique, Neuropathie périphérique, Neuropathie périphérique sensitive, Neuropathie sensitivomotrice périphérique, Névralgie, Névrite optique, Névrite vestibulaire, Polyneuropathie, Polyneuropathie aiguë, Radiculopathie cervicale, Sciatique, Sensation de brûlure de la peau, Sensation de chaud, Sensation de froid, Syndrome du canal pudendal, Syndrome pyramidal

La recherche bibliographique a été ciblée selon les effets indésirables identifiés dans les cas analysés et sur les articles publiés depuis 2017 concernant neuropathies périphériques et fluoroquinolones. La recherche a été conduite sur PubMed et Google Scholar.

b. Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

702 cas correspondant aux PTs sélectionnés ont été transmis. Après analyse clinique et évaluation individuelle de chaque cas, 321 cas ne correspondant pas à des atteintes neurologiques ont été exclus (réaction allergique, malaises d'origine cardiaque, tendinite...), ou avait une étiologie non médicamenteuse (11 cas) (diabète, hypomagnésémie, fibromyalgie), ainsi qu'un doublon (Mise à jour de cas).

Sur les 380 cas restant, 279 correspondaient à des atteintes du système nerveux central ou à des atteintes psychiatriques avec dans 2 cas des intoxications médicamenteuses volontaires.

Au total : 101 cas ont été retenus qui correspondent à des neuropathies périphériques, ces cas seront présentés dans le cadre de ce rapport.

Figure 1 : Description des neuropathies périphériques rapportées sous fluoroquinolones enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023

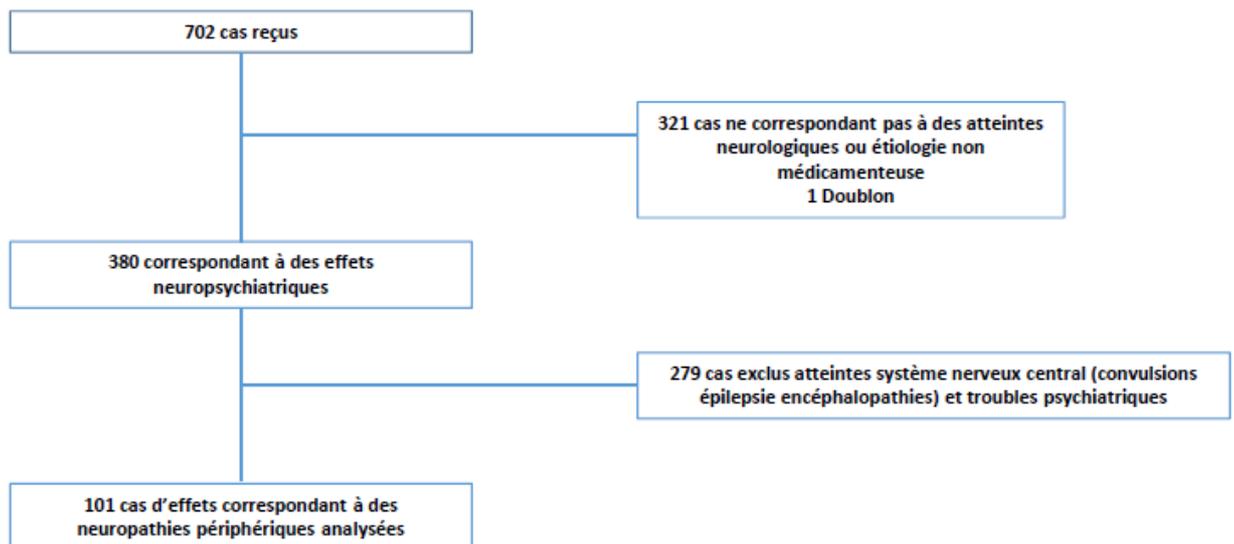


Tableau 3 : Résumé des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous fluoroquinolone

Nombre de cas totaux reçus	702
Nombre de cas exclus de l'analyse	600
Nombre de doublons	1
Nombre de cas analysés	101
~ cas notifiés par des professionnels de santé	56
~ cas notifiés par des non professionnels de santé	45
~ cas médicalement confirmé	18
~ cas non médicalement confirmé	27
• Nombre de cas de décès	0
Nombre de cas ayant entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable	14
Patient	
~ Sexe	
Masculin	41
Féminin	59
Inconnu	1
~ Age moyen [°] ± écart type	51 ans +/-18.9
Groupe d'Age pertinent (>60 ans)	37

° L'âge moyen est le même chez les hommes et chez les femmes

° Le caractère médicalement confirmé est coché comme tel dans le tableau des cas.

c. Analyse détaillée

Tableau 4 : Répartition par médicament des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous fluoroquinolone

Médicaments (N=104)	Nombre de cas (N= 101)
Levofloxacin	36 (35%)
Ofloxacin	33 (32%)
Ciprofloxacin	22 (21%)
Moxifloxacin	8 (8%)
Norfloxacin	5 (4%)

Le total est supérieur à 101 car dans 3 cas 2 quinolones sont suspectes pour un même cas : ofloxacin et ciprofloxacin dans 2 cas et ofloxacin et lévofloxacin dans 1 cas.

Les taux de notifications ne peuvent pas être calculés, les données d'expositions n'étant pas disponibles (les chiffres fournis combinent un nombre de boîtes pour les données de ville et de comprimés pour les données hospitalières).

L'évolution du nombre de cas notifiés par année et par médicaments de 2017 à 2023 est détaillée dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Evolution par année des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 par médicament concernant les neuropathies périphériques sous fluoroquinolone

Année	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Nombre de Médicaments	20	14	15	11	15	12	17	104
Médicaments								
Ofloxacin	14	5	5	1	3	2	3	33
Levofloxacin	3	6	7	1	7	5	7	36
Ciprofloxacin	2	1	2	7	3	3	4	22
Moxifloxacin	1	1	1	1	1	1	2	8
Norfloxacin	0	1	0	1	1	1	1	5

Concernant l'évolution à l'arrêt du traitement, le dechallenge est rapporté comme positif dans 18 cas, négatif dans 44 cas, inconnu dans 39 cas. Dans un cas le rechallenge est positif.

Les effets indésirables sont en cours de rétablissement dans 19 cas, non rétablis dans 60 cas, rétablis dans 21 cas (dont 4 cas avec séquelles), inconnu dans 1 cas.

Le délai médian entre la date de survenue de l'effet et la date de notification est de 47 jours [2-2900].

Concernant les facteurs confondants (médicaments concomitants, antécédents médicaux pertinents, FR liés à la population traitée), on retrouve des traitements concomitants dans 33 cas : corticoïdes dans 6 cas, métronidazole dans 6 cas, rifampicine dans 6 cas, chimiothérapie ou immunothérapie dans le cadre de cancers dans 2 cas (mélanome dans un cas et hémopathie maligne dans un cas), voriconazole dans 1 cas, acide niflumique dans 1 cas, traitement antituberculeux dans le cadre d'une tuberculose multi résistante dans 11 cas. La fluoroquinolone est le seul traitement suspect dans 68 cas. Dans 2 cas les patients présentaient des neuropathies diabétiques préexistantes. Dans 2 cas on note des atteintes du canal lombaire. 3 cas sont rapportés chez des patients diabétiques, par ailleurs l'âge étant considéré comme facteur de risque de neuropathie, 39 patients sont âgés de plus de 60 ans.

Concernant les 101 cas analysés :

La voie d'administration est orale ou intraveineuse et auriculaire dans un seul cas (Ciloxadex).

Le délai de survenue rapporté est inférieur à 6 jours dans 51 cas (50% des cas) compris entre 6 jours et 1 mois dans 19 cas et compris entre 90 et 338 jours dans 10 cas. Le délai de survenue n'est pas précisé ou calculable dans les autres cas du fait de l'absence d'une date d'effet ou d'introduction du médicament rapportée.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous fluoroquinolone

Présentation clinique	N= 101 cas
Neuropathies « symptomatiques »	68 (67%)
Neuropathies sensitivomotrices axonales	17 (17%)

Mononévrite	8 (8%)
Névrite optique rétrobulbaire (NORB)	3 (3%)
Aggravation de neuropathie préexistante	3 (3%)
Polyradiculonévrite	2 (2%)

On note **3** cas de NORB dont 2 cas survenant dans un contexte d'association à des traitements antituberculeux dans le cadre d'une tuberculose multi résistante.

2 cas de polyradiculonévrites dont un cas survenu dans un contexte de mélanome traité par chimiothérapie.

8 cas de mononévrites sont rapportés (1 cas intéressant le nerf optique, 1 cas de névrite cubitale, 1 cas de névrite pudendale, 5 cas de névrites vestibulaires)

Dans **3** cas sont rapportées des aggravations de neuropathies préexistantes (diabétique dans 2 cas, dans un autre cas l'étiologie initiale n'est pas précisée)

- Dans **68** cas de neuropathies on ne dispose que de données symptomatiques en l'absence d'examen clinique et d'examen complémentaire permettant de confirmer le diagnostic.

36 cas (soit 53% des 68 cas de neuropathies périphériques) correspondent à des notifications par des patients. Dans 21 cas ces notifications par des patients ne sont pas identifiées comme confirmées médicalement.

Les symptômes rapportés incluent des paresthésies des pieds, des jambes, des mains et/ou des bras dans **31** cas, associés à d'autres troubles sensitifs dans 6 cas (hypoesthésies dysesthésies), de douleurs neuropathiques prédominantes dans **21** cas, de dysesthésies isolées dans **2** cas et d'association de paresthésies et de douleurs neuropathiques dans **12** cas. Il est à noter que ces troubles neurologiques sont associés à des atteintes musculaires ou tendineuses dans **27** cas.

Les résultats de l'examen neurologique ne sont rapportés que dans 7 cas, dans un cas l'examen neurologique a été réalisé mais les résultats n'en sont pas rapportés. Il confirme l'existence de troubles sensitifs objectifs dans 4 cas avec des troubles moteurs associés dans un cas et une diminution des réflexes ostéotendineux dans un cas, l'examen neurologique est normal dans 3 cas.

Les résultats de l'EMG sont normaux dans 8 cas, dans les 60 autres cas l'EMG n'a pas été réalisé ou les résultats ne sont pas rapportés dans la déclaration.

Dans 5 cas, on note une association à des traitements antituberculeux pourvoyeurs de neuropathie dans le cadre de tuberculoses multi résistantes.

Concernant l'évolution, l'absence d'amélioration au moment de la notification est rapportée dans 48 cas (71%).

Les caractéristiques de ces 68 cas sont détaillées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques des 68 cas de neuropathies périphériques pour lesquels on ne dispose que de données symptomatiques notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

		N = 68 cas
Sexe	Masculin	24 (35%)
	Féminin	44 (65%)
Age moyen		49 ans (+/- 18.6)
Médicaments		Levofloxacin 27 Ofloxacin 22 Ciprofloxacine 12 Norfloxacine 5 Moxifloxacine 2
Evolution		Non résolue dans 48 cas

- Dans **17** cas sont rapportées des neuropathies sensitivomotrices axonales avec confirmation par EMG, avec dans un cas une neuropathie sensitive axonale, dans un cas une atteinte des petites fibres. Des

facteurs de risques associés sont retrouvés dans 14 cas : Dans 4 cas ces neuropathies sensitivomotrices axonales sont survenues dans un contexte d'association à des traitements antituberculeux dans le cadre de tuberculoses multi résistantes, dans 1 cas dans le cadre d'un mélanome traité par immunothérapie et dans 1 cas dans le cadre d'une nocardiose. Par ailleurs, des traitements associés pourvoyeurs de neuropathies sont retrouvés dans 8 cas (rifampicine 3 cas, voriconazole 1 cas, métronidazole 3 cas, co-trimoxazole 1 cas). Seuls 3 cas d'atteintes axonales sensitivomotrices sont décrits où le traitement par fluoroquinolone est seul suspect.

Neuropathies périphériques dans la population générale

La prévalence des douleurs chroniques ayant des caractéristiques neuropathiques est estimée à 6,9 % [95 % CI : 6,6-7,2] de la population française, avec une prépondérance féminine (8 %), un pic de prévalence entre 50-64 ans (9,3 %) (Bouhassira *et al.*(2008)).

Les douleurs neuropathiques sont particulièrement fréquentes dans le contexte postopératoire (10 %), le zona (12 % à 3 mois), le diabète (20 % des cas) et le cancer (3 à 10 % des cas).

Médicaments et neuropathies

L'origine médicamenteuse est évaluée de façon globale entre 2 et 4% des neuropathies périphériques au niveau mondial (Weimer *et al.* (2003)), elle est cependant variable en fonction des médicaments, jusqu'à 60% des traitements pour les sels de platine, 6% des traitements pour l'amiodarone (Vilhom *et al.* (2014)). La plupart des neuropathies périphériques d'origine médicamenteuse provoquent des lésions au niveau des ganglions de la racine dorsale. Les atteintes sont principalement sensitives, les atteintes motrices sont rares, des neuropathies des petites fibres avec un EMG normal sont décrites sous nitrofurantoïne (Tan *et al.* (2012)). Les principaux médicaments impliqués incluent : les chimiothérapies, les antibiotiques (isoniazide, éthambutol, linezolide, métronidazole), les médicaments cardiovasculaires (amiodarone) et les statines, les immunosuppresseurs (interféron, léflunomide), les antirétroviraux (INRT), les azolés, la lévodopa, la phénytoïne. Les principaux mécanismes décrits incluent des modifications covalentes par liaison avec l'ADN neuronal (sels de platine) ou l'ARN neuronal (métronidazole), dommages aux organites réticulum endoplasmique / mitochondries (linezolide, éthambutol), interférence avec la signalisation inflammatoire intracellulaire, défauts de transport axonal (vinca alcaloïdes) et canalopathies (taxanes) (Jones *et al.* (2020)).

Rapport d'évaluation des fluoroquinolones par le PRAC (EMA Assessment Report 16/10/2018)

L'évaluation des données spontanées et de la littérature post-commercialisation ainsi que l'évaluation des informations non cliniques et cliniques disponibles liées aux mécanismes sous-jacents possibles des effets indésirables durables, invalidants et potentiellement irréversibles ont fourni suffisamment de preuves pour étayer une relation causale entre les fluoroquinolones et des effets indésirables potentiellement invalidants affectant le système musculo-squelettique et nerveux périphérique tels que les douleurs musculo-squelettiques, l'arthralgie, la myalgie et les tendinopathies incluant tendinite et rupture de tendon, neuropathie périphérique, polyneuropathie, paresthésie, dysesthésie, etc.

L'analyse des données d'EudraVigilance a montré que parmi tous les cas identifiés comme entraînant un handicap, les effets indésirables liés aux troubles musculo-squelettiques et au système nerveux étaient les plus fréquemment signalés. Sur 286 cas identifiés comme ayant entraîné une invalidité, dans 76 cas (15 %) le système nerveux était intéressé. Les effets indésirables les plus rapportés étaient des troubles tendineux, notamment tendinite, rupture de tendon, arthralgie, myalgie et douleur dans les extrémités, ainsi que des troubles neurologiques/psychiatriques, notamment altération des sens (par exemple, neuropathie sensorielle périphérique avec hypoesthésie, paresthésie, dysgueusie et anosmie, acouphènes, surdité/hypoacousie) et étourdissements, aphasie, troubles de la pensée et perte de mémoire). Ces résultats concordent avec les données disponibles dans la littérature scientifique.

L'irréversibilité potentielle de la neuropathie périphérique a déjà été discutée dans le cadre de la procédure PSUSA pour la moxifloxacin (2017).

Sur la base :

- Des informations examinées dans ce PSUSA (y compris 50 rapports de neuropathies périphériques avec des informations toutefois limitées sur l'irréversibilité en raison du manque de données sur le suivi à long terme),
- Des centaines de publications sur le potentiel de neuropathies irréversibles causées par une grande variété de médicaments, y compris les fluoroquinolones, traitant également des mécanismes potentiels, notamment la toxicité mitochondriale, la vascularite non systémique et autres)

Le PRAC a considéré que la section 4.4 du RCP devrait être modifiée pour souligner la nécessité d'arrêter le traitement dès les premiers signes de neuropathie périphérique afin de prévenir le développement de conditions irréversibles.

De plus, le PRAC a estimé que des informations destinées aux patients concernant la localisation des symptômes devraient être ajoutées.

[RCP et Notice Ofloxacin Ciprofloxacin Moxifloxacin Norfloxacin 01/2024 \(Base de données Publique des médicaments\)](#)

Le RCP précise :

En 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Neuropathie périphérique : Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivomotrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par l'ofloxacin doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

En 4.8 : SOC Affections du système nerveux : Neuropathie sensorielle périphérique, Neuropathie sensitivomotrice périphérique, Paresthésies.

Il est précisé : De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

La Notice précise :

Avertissements et précautions : Dans de rares cas, des symptômes d'atteinte nerveuse (neuropathie) tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement et/ou une faiblesse musculaire peuvent survenir, en particulier au niveau des pieds et des jambes ou des mains et des bras. Dans ce cas, arrêtez de prendre ce médicament et informez-en immédiatement votre médecin afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible.

Quels sont les effets indésirables éventuels :

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) Atteintes des nerfs des membres qui peuvent occasionner des troubles moteurs ou sensitifs (faiblesse musculaire, douleurs, brûlures, picotements, engourdissement) (voir rubrique 2. « Avertissements et précautions »), convulsions, troubles neurologiques à type de tremblements au repos, de rigidité et de mouvements lents, troubles pour coordonner les mouvements.

De très rares cas d'effets indésirables persistants (durant plusieurs mois ou années) ou permanents, tels que des inflammations de tendons, des ruptures de tendons, des douleurs articulaires, des douleurs dans les membres, des difficultés à marcher, des sensations anormales de type fourmillements, picotements, chatouillements, sensation de brûlure, engourdissement ou douleurs (neuropathie), une dépression, une

fatigue, des troubles du sommeil, des troubles de la mémoire, ainsi que des troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat, ont été associés à l'administration d'antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones, parfois indépendamment de facteurs de risque préexistants.

Données de la littérature :

Estofan *et al.* (2018) rapportent dans un case report, le cas d'un patient de 20 ans aux antécédents de diabète de type 1 qui présente une neuropathie douloureuse des membres inférieurs (brûlures + paresthésies) avec douleurs musculaires et tendineuses 2 jours après le début d'un traitement par lévofloxacine pour une épидидymite. Une neuropathie des petites fibres est confirmée par la biopsie, un traitement par immunoglobulines intraveineuses est instauré avec régression des symptômes.

Morales *et al.* (2019) ont réalisé une étude cas-témoins nichée à partir des données de la Base de médecine générale Health Improvement comparant l'influence de l'exposition aux quinolones par rapport à l'amoxicilline acide clavulanique sur la survenue de neuropathie périphérique. Les auteurs concluent que le traitement par fluoroquinolones systémique augmente le risque de neuropathie périphérique de 47 % (augmentation du nombre de neuropathie périphérique de 2,4 cas pour 10 000 patients/an d'utilisation). Ce risque semble être plus élevé chez les hommes et après 60 ans (âge moyen 65.6 ans (+/-14.7)). Il est noté une augmentation significative de l'incidence des neuropathies périphériques dans les 30 jours suivant le début du traitement par fluoroquinolone systémique. Cette augmentation reste significative jusqu'à 180 jours après le début de l'exposition, Le risque de survenue d'une neuropathie périphérique lors d'un traitement par fluoroquinolone augmentant d'environ 3 % pour chaque jour supplémentaire d'utilisation d'une fluoroquinolone par voie orale.

Luigetti *et al.* (2018) soulignent que le système nerveux périphérique (SNP) dépend fortement du métabolisme énergétique et, que par conséquent, un dysfonctionnement mitochondrial peut contribuer à la survenue d'une neuropathie périphérique. Les mitochondries jouent un rôle clé dans la physiopathologie du SNP par la libération d'énergie sous forme d'ATP pour maintenir les gradients ioniques, préserver l'intégrité des éléments du cytosquelette axonal, transporter des composants cellulaires le long des axones, soutenir l'exocytose/recyclage des vésicules synaptiques au niveau des terminaisons axonales et pour la régulation de l'homéostasie du Ca²⁺. Ils démontrent que les neuropathies à petites fibres peuvent être associées à des maladies mitochondriales et semble spécifiquement associé à la présence d'une seule délétion de l'ADNmt.

Michalak *et al.* (2017) ont étudié les différentes hypothèses physiopathologiques concernant la toxicité des fluoroquinolones de façon générale.

Les mécanismes moléculaires liés à cette toxicité mitochondriale des fluoroquinolones sont évoquées par Michalak *et al.* (2017) : Chélation des cations et des protéines bivalentes, stress oxydatif, réduction du potentiel de membrane mitochondrial ($\Delta\Psi_m$). Une action épigénétique directe ou par l'intermédiaire du stress oxydatif est aussi envisagée, enfin un effet direct sur l'ADN mitochondrial est également évoqué.

Concernant la chronicisation des symptômes qui durent de nombreuses années, parfois même après un traitement court, les hypothèses sont :

- Un stress oxydatif persistant qui détruit l'ADN mitochondrial et les protéines nouvellement synthétisées à l'origine des complexes cytochromes. La structure de ces complexes est modifiée, entraînant une fuite permanente d'électrons et générant à son tour un stress oxydatif.
- Les complexes créés entre fluoroquinolones avec les protéines et les cations sont si stables qu'ils persistent à l'intérieur des cellules pendant de nombreuses années, perturbant ainsi la production d'énergie et l'épigénétique.
- Les changements épigénétiques dans la régulation génique générés par les fluoroquinolones persistent pendant de nombreuses années, même en cas d'absence de FQ dans la cellule.

Duffy *et al.* (1985) rapportent 37 cas de neuropathies avec des paresthésies des pieds, des jambes, des mains et/ou des bras rapportées dans 81% des cas, des engourdissements/hypoesthésies dans 51 % des cas, et des douleurs/hyperesthésies dans 27% des cas. Une faiblesse musculaire était rapportée dans 11 % des cas. Chez un patient, l'examen par EMG et vitesse de conduction nerveuse réalisé en raison de symptômes persistants après 2 mois, ne montrait aucun signe de neuropathie. L'apparition des symptômes après le début du traitement variait de 1 h à 4 mois. Dans 86 % des cas les symptômes apparaissaient dans les 2 semaines suivant

l'instauration du traitement. Les auteurs soulignaient cependant qu'il est possible que le risque soit augmenté chez les patients sous traitement à long terme, comme suggéré pour le métronidazole.

Freeman *et al.* (2021) évoquent la possibilité d'une action des fluoroquinolones sur le tonus vagal, pouvant induire le développement de troubles gastro-intestinaux permanents. Considérant les caractéristiques d'inhibiteurs sélectifs des récepteurs GABA_A des FQs, empêchant la liaison du GABA à son récepteur dans le système nerveux central, les auteurs émettent l'hypothèse d'une interaction des FQs dans le contrôle de la fonction gastro-intestinale (GI). En effet, le GABA libéré du noyau du tractus solitaire (NTS) vers le noyau moteur dorsal du vague (DMV) pour réguler de manière tonique l'activité vagale.

Huruba *et al.* (2022) suite à une analyse de disproportionnalité sur Vigibase retrouvent 4 374 notifications effectuées jusqu'à juillet 2019 (3 531 graves) d'effets indésirables concernant le système nerveux périphérique associés à au moins trois FQ (5 492 cas de neuropathies périphériques, 481 cas de névralgies, 220 cas de polyneuropathies, 220 ; perte sensorielle, 99 ; neuropathie sensorimotrice périphérique, 39). Le délai de survenue compris entre 1 et 7 jours et la durée de l'effet était en moyenne supérieure à 30 jours. La plupart des effets n'étaient pas résolus au moment de la déclaration. Les molécules les plus fréquemment rapportées étaient la levofloxacin et la ciprofloxacine.

Morales *et al.* (2018) ont estimé le pourcentage de prescription concernant des FQs dans les indications sinusite bactérienne aiguë, exacerbation bactérienne aiguë de bronchite chronique et infection des voies urinaires non compliquées à partir des Bases de données IMS® Disease Analyzer France database entre le 1 Janvier 2000 et le 31 décembre 2015 (Analyse de 277 154 prescriptions). En France, concernant les fluoroquinolones l'indication bronchite aiguë représentait 27 642 prescriptions (10%), les sinusites aiguës 12 900 prescriptions (4.7%) et les infections urinaires non compliquées 135 547 prescriptions (48,9 %).

d. Indications et hors AMM

Il est à noter :

Que les indications diffèrent entre les RCPs des FQs, les indications de la Ciprofloxacine étant les plus larges. Ainsi le classement par indication a été analysé et effectué en fonction du libellé du RCP (Rubrique 4.1 indication thérapeutique) pour chaque FQ.

Que les indications rapportées dans les cas recueillis dans la Base de pharmacovigilance et analysés sont issus pour part de déclarations patients qui peuvent ne pas refléter les indications réelles.

Par ailleurs, au vu de la restriction de certaines indications à une documentation bactériologique et/ou au caractère inapproprié des autres antibiotiques, le classement en AMM/hors AMM apparaît complexe toutes les informations cliniques et paracliniques n'étant pas toujours disponibles dans les dossiers consultés. C'est pourquoi en particulier dans les cas d'infections urinaires les cas ont été classés en «Caractère AMM/hors AMM douteux »

Que certaines indications si elles ne sont pas incluses dans l'AMM sont incluses dans les recommandations internationales. C'est le cas notamment concernant le traitement des tuberculoses multiresistantes qui ont été classées dans le hors AMM, car elles ne constituent pas une indication mentionnée dans le RCP des différentes fluoroquinolones mais sont admises comme faisant partie de la stratégie thérapeutique (Regimens for isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB)) par l'OMS : In patients with confirmed rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant tuberculosis, treatment with rifampicin, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin is recommended for a duration of 6 months (World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. No. WHO/CDS/TB/2019.7. World Health Organization, 2019.)

Concernant les cas hors AMM et hors AMM douteux les notifications sont issues : de consommateurs non professionnels de santé dans 24 cas, de médecins dans 23 cas (dont 27 spécialistes), de pharmaciens dans 7 cas.

Les indications pour lesquelles le hors AMM est certaine au vu des éléments recueillis concerne 5 cas pour l'ofloxacin (Tableau 8), 1 cas pour la ciprofloxacine (Tableau 10), 20 cas pour la levofloxacine (Tableau 11), 7 cas pour la moxifloxacine (Tableau 12).

Les cas pour lesquels l'utilisation hors AMM est certaine (N= 33) :

Du fait de l'indication :

1 cas de traitement par Monoflocet° en prophylaxie pour une biopsie de prostate

1 cas de traitement par levofloxacine pour une angine,

1 cas de traitement par levofloxacine pour une épидидymite suspectée sur les symptômes mais non confirmée avec poursuite du traitement

1 cas de traitement par Ciloxadex goutte pour des vertiges

1 cas de traitement par ofloxacine pour une diarrhée sans germe identifié.

Du fait de la posologie / durée d'administration :

1 cas traitement par ofloxacine sous forme de Monoflocet° pour une prostatite

1 cas de traitement chronique par ofloxacine 1 jour tous les mois pendant 10 mois pour infections urinaires répétées

Pour une spécialité de fluoroquinolone ne possédant pas l'AMM si l'on se rapporte au RCP dans cette indication alors que c'est le cas d'une autre fluoroquinolone

1 cas d'infection urinaire traité par moxifloxacine

1 cas diverticulite traité par ofloxacine

12 cas d'infection ostéoarticulaire traités par levofloxacine

1 cas d'infection intraabdominale traitée par moxifloxacine

1 cas d'abcès intestinal traité par levofloxacine

Pour une indication qui n'est pas incluse dans l'AMM mais est incluse dans les stratégies thérapeutiques

5 cas de tuberculoses sous moxifloxacine

5 cas de tuberculoses sous levofloxacine

Tableau 8 : Répartition par indication des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous ofloxacin

Indications Ofloxacin	Nombre de cas (N=33)
Dans l'AMM	18
Pyélonéphrites aiguës et infections compliquées des voies urinaires	6
Prostatite d'origine bactérienne orchépididymite	6
Pathologie inflammatoire pelvienne en association à d'autres antibiotiques	1
LORSQUE DES ANTIBIOTIQUES HABITUELLEMENT RECOMMANDÉS SONT JUGÉS INAPPROPRIÉS :	
Cystite aiguë non compliquée (Monuril®)	1
Infection ostéoarticulaire	3
Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive y compris bronchite chronique	1
Hors AMM	5
Prescription de Monoflocet pour une prostatite	1
Monoflocet® en prophylaxie pour une biopsie de prostate	1
Traitement chronique 1 jour tous les mois pendant 10 mois pour infections urinaires répétées	1
Diarrhée à Salmonelle	1
Diverticulite	1
Caractère AMM/hors AMM douteux	10
Infection urinaire résistante à d'autres antibiotiques (?) / traitement probabiliste	10

Tableau 9 : Répartition par indication des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous norfloxacine

Indications Norfloxacine	Nombre de cas (N=5)
Caractère AMM/hors AMM douteux	5
LORSQUE DES ANTIBIOTIQUES HABITUELLEMENT RECOMMANDÉS SONT JUGÉS INAPPROPRIÉS :	
Cystite aiguë non compliquée traitement prophylactique	5

Tableau 10 : Répartition par indication des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous ciprofloxacine

Indications Ciprofloxacine	Nombre de cas (N=15)
Dans l'AMM	13
Infection compliquée des voies urinaires	1
Infection ostéoarticulaire	2
Prostatite bactérienne	3
Infections intraabdominales (Diverticulite)	3 (2)
Infection gastro-intestinales (intoxication alimentaire diarrhée à salmonelle infection digestive abcès anal)	4

Hors AMM	1
Ciloxadex goutte pour des vertiges	1
Caractère AMM/hors AMM douteux	1
Infection urinaire résistante à d'autres antibiotiques (?) / traitement probabiliste	1

Tableau 11 : Répartition par indication des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous levofloxacin

Indications Levofloxacin	Nombre de cas (N=39)
Dans l'AMM	15
Pyélonéphrites aiguës et infections compliquées des voies urinaires	3
Prostatite chronique bactérienne	1
LORSQUE DES ANTIBIOTIQUES HABITUELLEMENT RECOMMANDÉS SONT JUGÉS INAPPROPRIÉS :	
Cystite aiguë non compliquée	
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	1
Sinusite aiguë d'origine bactérienne -	4
Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive y compris bronchite chronique	3
Pneumonie communautaire	3
Hors AMM	20
Angine	1
Tuberculose	5
Infection ostéoarticulaire	12
Suspicion d'épidymite non confirmée	1
Infection intra-abdominale (abcès intestinal)	1
Caractère AMM/hors AMM douteux	4
Infection urinaire résistante à d'autres antibiotiques (?) / traitement probabiliste	4

Tableau 12 : Répartition par indication des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous moxifloxacin

Indications Moxifloxacin	Nombre de cas (N=9)
Dans l'AMM	1
Infection compliquée de la peau et des tissus mous (nocardiose)	1
Hors AMM	7
Tuberculose	5
Infections intraabdominales (peritonite)	1
Infection urinaire (urétrite)	1
Caractère AMM/hors AMM douteux	1
Sinusite aiguë bactérienne correctement documentée (?)	1

Tableau 13 : Répartition par indication des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les neuropathies périphériques sous fluoroquinolone

Au Total	
Dans l'AMM	47
Hors AMM	33
Caractère AMM/hors AMM douteux	21

Tableau 14 : Répartition par année des cas hors AMM et cas AMM/hors AMM douteux (N = 54) :

2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
8	7	8	7	6	8	10

e. Discussion :

On ne retrouve pas de particularités concernant le type de fluoroquinolone impliquée dans la survenue de neuropathie périphérique. Ainsi pour 85 % des cas signalés les fluoroquinolones suspectes sont l'ofloxacin et la levofloxacin. L'âge moyen de survenue (51 ans +/-18.9) est inférieur à celui retrouvé dans la littérature (65.6 ans +/-14.7) (Morales et al. 2019) mais est conforme à l'âge de survenue des douleurs neuropathique relevé en France dans la population générale avec un pic de prévalence entre 50-64 ans (Bouhassira *et al.* (2008)). On ne retrouve par ailleurs pas de différence en termes de sexe avec une parité homme femme concernant les cas de neuropathies rapporté sous fluoroquinolones, ce qui est en décalage avec une prépondérance féminine des douleurs neuropathiques dans la population générale (Bouhassira *et al.* (2008)). Des facteurs confondants sont retrouvés dans plusieurs cas : traitements concomitants connus comme pourvoyeurs de neuropathies ou marqueur de pathologie pouvant être à l'origine de neuropathies sont retrouvés dans 33 cas, une fluoroquinolone étant le seul traitement suspect dans 68 cas. Par ailleurs, des pathologies associées pouvant être à l'origine de neuropathies sont retrouvées dans 7 cas.

Le premier point concerne le chiffre apparemment important d'indications hors AMM confirmées ou douteuses concernant les cas de neuropathies sous fluoroquinolones (55 cas soit 54%). Il est à noter cependant que dans 21 cas le caractère hors AMM est difficile à affirmer toutes les informations cliniques et paracliniques n'étant pas disponibles. Dans d'autres cas la fluoroquinolone prescrite n'a pas l'AMM dans l'indication, alors qu'une autre fluoroquinolone possède cette indication. Par ailleurs certaines indications non incluses dans l'AMM font l'objet de consensus thérapeutique, ce qui est notamment le cas des tuberculoses multiresistantes.

Le deuxième point à souligner est le délai de survenue court de l'atteinte neurologique : Si l'on ne retrouve pas de cas de survenue après une seule prise, dans 50% des cas le délai de survenue est inférieur à 1 semaine. Ce délai court est retrouvé dans la littérature. Ainsi, dans une revue de 256 cas issus de la FAERS, le délai moyen de survenue était compris entre 3 et 4 jours. Certains auteurs soulignent cependant que le risque de neuropathie périphérique peut augmenter avec la durée d'exposition (d'environ 3 % pour chaque jour supplémentaire d'exposition aux fluoroquinolones lorsqu'elle est modélisée comme une exposition continue variable au cours de l'épisode de traitement (Morales et al.)2018).

Le troisième point à souligner concerne la persistance des symptômes après l'arrêt du traitement. En effet on note une absence de régression des symptômes dans 69 % des cas (considérant que le délai médian est de 47 jours entre la survenue des neuropathies périphériques et la date de notification permettant d'avoir un recul suffisant pour juger de l'évolution).

Le quatrième point concerne la présentation clinique et paraclinique des cas : On différencie les cas pour lesquels on dispose de données à l'EMG : 17 cas de neuropathies sensitivomotrices axonales. Il est à noter que dans 14 de ces cas il existe des facteurs confondants (traitement concomitant ou pathologies connus pour être à l'origine de neuropathies périphériques). Ces cas peuvent être rapprochés des neuropathies périphériques longueur dépendantes, symétriques, à prédominance sensitive qui sont communes à de nombreux médicaments.

Concernant la majorité des cas pour lesquels on ne dispose que de données symptomatiques (examen neurologique normal ou non rapporté et/ou EMG normal ou non rapporté), l'évaluation est difficile car basée uniquement sur des symptômes non spécifiques qui peuvent renvoyer à d'autres pathologies. Par ailleurs plus de la moitié de ces cas est rapportée par des patients avec le plus souvent une absence de confirmation médicale.

Il est à noter par ailleurs que le diagnostic de neuropathie peut être particulièrement difficile par rapport à celui de tendinopathies qui peuvent en imiter les symptômes (Staff *et al.* (2019)).

On retrouve par ailleurs 3 cas de neuropathie des petites fibres, la question se pose pour les 8 cas où l'EMG est rapporté comme normal, qui pourrait également correspondre à des neuropathies des petites fibres. Ces neuropathies à petites fibres survenant sous fluoroquinolones sont également décrites dans la littérature (Estofan *et al.* (2018)). Deux tableaux pourraient ainsi être distingués concernant les neuropathies périphériques lors de traitement par fluoroquinolones : des neuropathies axonales longueur dépendantes et des neuropathies à petites fibres.

Le cinquième point concerne les hypothèses physiopathologiques concernant le rôle des fluoroquinolones dans la survenue de neuropathies périphériques. Ces hypothèses n'ont pas évolué depuis le dernier rapport du PRAC d'octobre 2018 : elles se concentrent essentiellement sur une toxicité mitochondriale des fluoroquinolones.

Les mécanismes moléculaires liés à cette toxicité mitochondriale des fluoroquinolones sont évoqués par Michalak *et al.* (2017) : Chélation des cations et des protéines bivalentes, stress oxydatif, réduction du potentiel de membrane mitochondrial ($\Delta\Psi_m$). Une action épigénétique directe ou par l'intermédiaire du stress oxydatif est aussi envisagée. Enfin, un effet direct sur l'ADN mitochondrial est également évoqué.

Certains auteurs ont suggéré qu'étant donné que les topoisomérases bactériennes de type II (similaires à la topoisomérase IV) sont ciblées par les fluoroquinolones, le dysfonctionnement mitochondrial impliqué dans certains événements indésirables pourrait s'expliquer par les interactions entre les fluoroquinolones et la topoisomérase humaine II α ou II β dans les mitochondries. L'arrêt de la transcription mitochondriale et de l'initiation de la réplication, induit par cette interaction provoquant une déplétion du nombre de copies d'ADN mt. (Hangas *et al.* (2018)).

Cette hypothèse n'a cependant pas été confirmée par des études ultérieures, les concentrations nécessaires pour inhiber les topoisomérases II α ou II β étant supérieure aux taux plasmatiques obtenus lors de traitements par fluoroquinolones (Fief *et al.* (2019)).

Il est à noter que Luigetti *et al.* (2018) rapportent que les neuropathies à petites fibres peuvent également être associées à une toxicité mitochondriale.

Selon Michalak *et al.* (2017) concernant la chronicisation des symptômes qui peuvent durer de nombreuses années, parfois même après un traitement court, les hypothèses évoquées sont :

- Un stress oxydatif persistant qui détruit l'ADN mt et les protéines nouvellement synthétisées à l'origine des complexes cytochromes. La structure de ces complexes est modifiée, entraînant une fuite permanente d'électrons et générant à son tour un stress oxydatif.
- Les complexes créés entre fluoroquinolones avec les protéines et les cations sont si stables qu'ils persistent à l'intérieur des cellules pendant de nombreuses années, perturbant ainsi la production d'énergie et l'épigénétique.
- Les changements épigénétiques dans la régulation génique générés par les fluoroquinolones persistent pendant de nombreuses années, même en cas d'absence de fluoroquinolone dans la cellule.

En conclusion :

Comme rapporté dans le rapport du PRAC de 2018, l'évaluation des déclarations et de la littérature post-AMM ainsi que l'évaluation des informations non cliniques et cliniques disponibles apportent suffisamment de preuves pour étayer une relation causale entre les quinolones et des effets indésirables intéressant le système nerveux périphérique. Le caractère persistant, invalidant et potentiellement permanent de ces neuropathies est également confirmé dans ce rapport. Ces éléments sont clairement rapportés dans le RCP et la notice des différentes fluoroquinolones. Il n'est pas retrouvé d'élément nouveau concernant la physiopathologie des neuropathies périphériques. Concernant le hors AMM, si le pourcentage global apparaît élevé, il convient de tenir compte notamment des réserves liées aux informations disponibles dans les notifications et aux

indications non incluses dans l'AMM faisant l'objet de consensus thérapeutique, ainsi un caractère hors AMM certain et indiscutable n'est retrouvé que dans 7 cas.

f. Références :

- 1 Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008; 136: 380-7
- 2 Weimer, L.H. Medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3, 86–92 (2003)
- 3 https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
- 4 Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Aug; 115(2):185-92.
- 5 Tan I, Polydefkis J, Ebenezer G, Hauer P, McArthur J. Peripheral nerve toxic effects of nitrofurantoin. *Arch Neurol* 2012; 69: 265–8
- 6 Jones MR, Urits I, Wolf J, Corrigan D, Colburn L, Peterson E, Williamson A, Viswanath O. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(1):38-48.
- 7 <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- 8 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-and-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf
- 9 Estofan LJF, Naydin S, Gliebus G. Quinolone-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018 Feb 26;6:2324709617752736.
- 10 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 [published online April 29, 2019]. *JAMA Neurol*.
- 11 Luigetti M, Primiano G, Cuccagna C, Bernardo D, Sauchelli D, Vollono C, Servidei S. Small fibre neuropathy in mitochondrial diseases explored with sudoscan. *Clin Neurophysiol*. 2018 Aug;129(8):1618-1623
- 12 Krzysztof Michalak, Aleksandra Sobolewska-Włodarczyk, Marcin Włodarczyk, Justyna Sobolewska, Piotr Woźniak, Bogusław Sobolewski, "Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, Article ID 8023935, 15 pages, 2017.
- 13 Duffy et al., 1985 Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones
- 14 Freeman, M.Z.; Cannizzaro, D.N.; Naughton, L.F.; Bove, C. Fluoroquinolones-Associated Disability: It Is Not All in Your Head. *NeuroSci* 2021, 2, 235-253.
- 15 Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Mogosan C. A VigiBase Descriptive Study of Fluoroquinolone-Associated Peripheral Nervous System Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jan 26;15(2):143.

- 16 Morales, D.R., Slattery, J., Pinheiro, L. et al. Indications for Systemic Fluoroquinolone Therapy in Europe and Prevalence of Primary-Care Prescribing in France, Germany and the UK: Descriptive Population-Based Study. Clin Drug Investig 38, 927–933 (2018).
- 17 <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-deffets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-dutilisation>
- 18 <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-rappel-des-restrictions-dutilisation>
- 19 Staff NP, Dyck PJB. On the Association Between Fluoroquinolones and Neuropathy. JAMA Neurol. 2019 Jul 1;76(7):753-754.
- 20 Hangas A.; Aasumets K.; Kekäläinen N. J.; Paloheinä M.; Pohjoismäki J. L.; Gerhold J. M.; Goffart S. Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of Topoisomerase 2. Nucleic Acids Res 2018, 46, 9625–9636. 10.1093/nar/gky793
- 21 Fief CA, Hoang KG, Phipps SD, Wallace JL, Dewese JE. Examining the Impact of Antimicrobial Fluoroquinolones on Human DNA Topoisomerase II α and II β . ACS Omega. 2019 Feb 22;4(2):4049-4055.

4. Analyse des effets indésirables relatifs aux troubles musculo-squelettiques

a. Méthodologie

Sélection des cas dans la base nationale de pharmacovigilance :

Médicaments « suspects » ou en « interaction » (en Substances) : ciprofloxacin, délafloxacin, lévofloxacin, loméfloxacin, moxifloxacin, norfloxacin et ofloxacin

Effets sélectionnés :

- SOC : affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
- HLT : Lésions des muscles, des tendons et des ligaments (SOC : Lésions, intoxications et complications d'interventions)
- HLT : Fractures et luxations NCA (SOC : Lésions, intoxications et complications d'interventions)
- PT : Créatine Phosphokinase sanguine augmentée (SOC : Investigations)

Cas graves uniquement

Date de saisie initiale de la V0 : 01/01/2017 au 30/09/2023 (inclus)

Paramètres extraits :

- Sous format tabulé : Numéro d'enregistrement CRPV, Mode Recueil, Type de Déclaration, Type de Cas, Confirmation Médicale, Type de Notification, Cadre Notification, Sexe, Age, Taille, Poids, IMC, Gravité (Décès, Pronostic Vital, Hospitalisation, Incapacité/invalidité, Anomalie congénitale, Autre), Dates de Notification/Saisie/Validation), Antécédents, Médicaments codés, Indication, Voie d'administration, Date de début du médicament, Date de fin du médicament, Durée du traitement, Dose/posologie, date de Début de l'effet indésirable, Date de fin de l'effet indésirable, Terme rapporté (LLT, PT, HLT, HLTG, SOC selon la classification MedDRA), Evolution, Imputabilité (Déchallenge, Rechallenge, Score), Narratif
- Fiches denses

Description statistique des données : médiane, moyenne, minimum, maximum, interquartiles (1^{er} et 3^{ème}), écart-type

Analyse qualitative des données :

L'analyse des effets persistants à long terme a été réalisée à partir de l'extraction des effets indésirables non résolus au moment de la déclaration et du calcul du délai médian (ainsi que les paramètres descriptifs associés : minimum, maximum, 1^{er} interquartile et 3^{ème} interquartile) entre les dates de survenue de l'effet indésirable et de notification.

L'analyse des situations compatibles ou non avec l'AMM a été réalisée de façon séquentielle en analysant en premier lieu le respect des indications telles que mentionnées dans les résumés des caractéristiques du produit actuellement en vigueur de chaque fluoroquinolone. Ensuite, parmi les cas dont l'indication est documentée et compatible avec l'AMM, l'analyse a porté sur le respect de la posologie quotidienne à partir des recommandations de ces mêmes RCP. Enfin, parmi les cas pour lesquels l'indication et la dose quotidienne étaient compatibles avec l'AMM, l'analyse a porté sur le respect de la durée maximale de traitement prévue par l'AMM le cas échéant.

Cas marquants

Période : date de création entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 (inclus)

Gravité : sans restriction

Médicaments « suspects » ou en « interaction » (en Substance) : ciprofloxacine, délafloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine et ofloxacine

Effets relatifs aux troubles musculo-squelettiques

Recherche bibliographique sur les hypothèses mécanistiques de ces atteintes :

PubMed :

Mots clefs : **musculoskeletal disorders AND fluoroquinolon AND (mechanism OR physiopathology)**

Filtres: **English, French**

Date de la recherche : 07/02/2024

Sachant que;

- Musculoskeletal disorders = "musculoskeletal diseases"[MeSH Terms] OR ("musculoskeletal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "musculoskeletal diseases"[All Fields] OR ("musculoskeletal"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "musculoskeletal disorders"[All Fields]
- Fluoroquinolon = "fluoroquinolon"[All Fields] OR "fluoroquinolones"[MeSH Terms] OR "fluoroquinolones"[All Fields] OR "fluoroquinolone"[All Fields] OR "fluoroquinolonic"[All Fields] OR "fluoroquinolons"[All Fields]
- Mechanism = "mechanism"[All Fields] OR "mechanisms"[All Fields]
- Physiopathology = "physiopathologies"[All Fields] OR "physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields]

b. Présentation générale des cas notifiés dans la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

Au total, 614 cas graves comportant une atteinte musculosquelettique et impliquant une fluoroquinolone comme médicament suspect ont été rapportés entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 avec en moyenne 1,4 médicaments suspects et 2.7 effets indésirables par cas. Trois cas ont été exclus de l'analyse, l'un concernait un syndrome myasthénique, un second faisait état d'une fistule dont l'imputabilité n'est pas en lien avec une fluoroquinolone mais avec un inhibiteur de tyrosine kinase, et le troisième était un syndrome de Rowell (lupus cutané).

Sur les 611 cas retenus, 41.3% (N=253) des déclarations proviennent de consommateurs/utilisateurs et 58.7% (N=360) de professionnels de santé, principalement représentés par les médecins (N=244, 39.8%). En termes de typologie de cas, l'extrême majorité correspond à des effets indésirables (N=595, 97%), le reste des cas correspondant à des interactions médicamenteuses (N=5) et à des erreurs médicamenteuses (N=3). De façon

anecdotique, 1 cas a été déclaré comme un surdosage volontaire et 1 autre comme une exposition professionnelle.

En termes démographiques, le sexe ratio est équilibré entre les femmes (49.1%) et les hommes (50.9%) avec une moyenne d'âge de 58 ans.

Enfin, les antécédents médicaux et chirurgicaux les plus fréquemment rapportés (≥ 20 occurrences) sont les suivants (par ordre décroissant) ;

- Hypertension artérielle (N=121)
- Covid-19 (N=51)
- Diabète (N=46)
- Dyslipidémie (N=35)
- ACFA (N=30)
- Asthme (N=23)
- Syndrome anxiodépressif (N=22)
- BPCO (N=21)

Tableau 15 : Résumé des cas notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023 concernant les troubles musculosquelettiques sous fluoroquinolone

		TOTAL
Nombre de cas totaux reçus		614
Nombre de cas exclus de l'analyse		3*
Nombre de doublons		0
Nombre de cas analysés		611
~ cas médicalement confirmé**		447
~ cas non médicalement confirmé		164
• Nombre de cas de décès		3***
• Nombre de cas ayant entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable		116
• Nombre d'EI graves		1655
Patient		
~ Age moyen \pm écart type		58 \pm 19 ans
~ Sexe	Masculin	311
	Féminin	300
	Inconnu	0

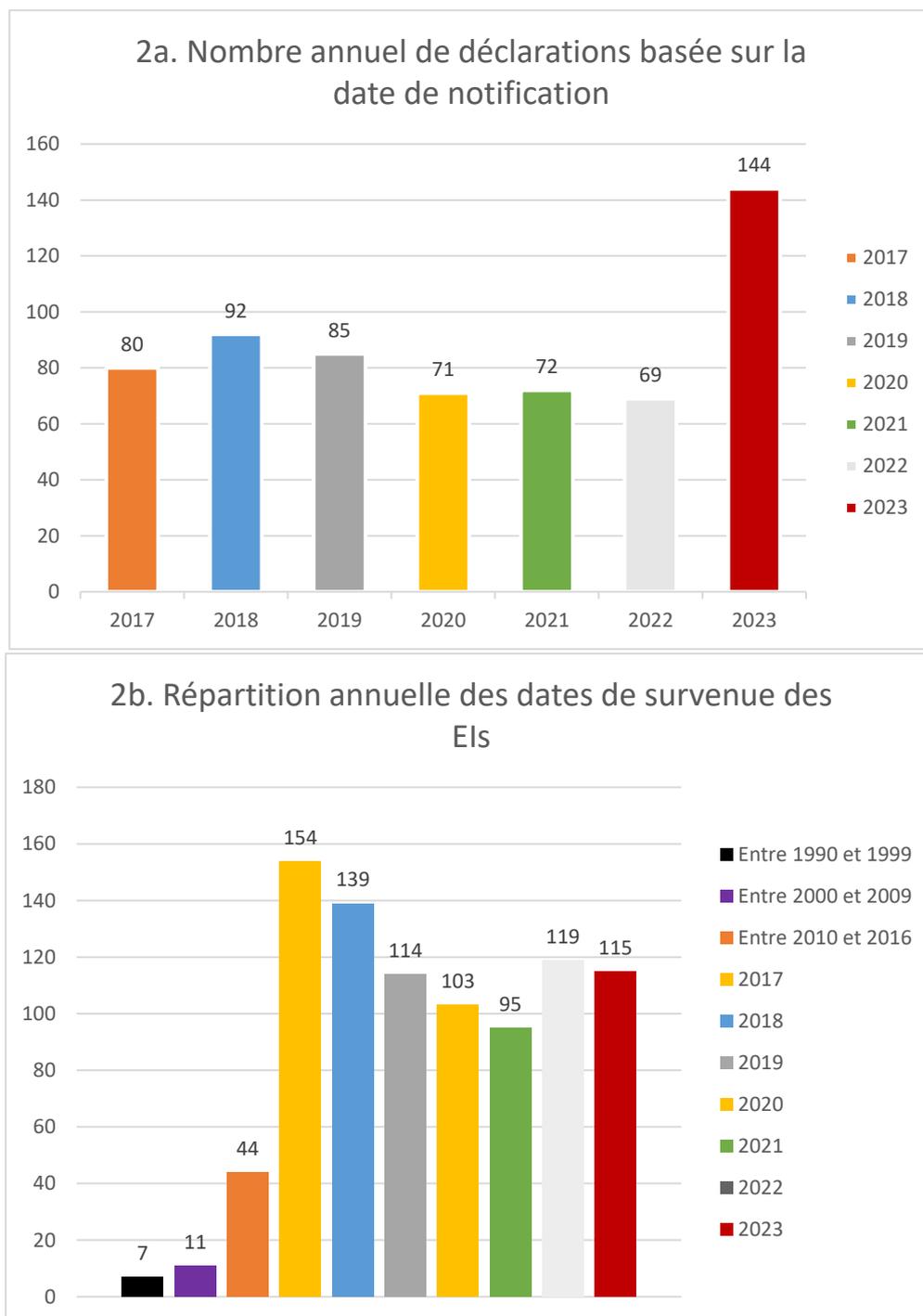
*1 cas de myasthénie correspondant à une atteinte neuromusculaire et non à une fatigue musculaire + 1 cas de fistule dont l'imputabilité n'est pas en lien avec une fluoroquinolone mais avec un inhibiteur de tyrosine kinase + 1 cas syndrome de Rowell (forme de lupus cutané).

** Cas rapportés par un professionnel de santé (médecin ou pharmacien) ainsi que les cas déclarés par un non professionnel de santé mais pour lesquels une confirmation médicale a été rapportée

***Décès en lien avec 1 infarctus du myocarde, 1 défaillance multiviscérale sur choc hémorragique et 1 altération de l'état général sans précision

La figure 2 détaille le nombre annuel de déclarations, basé sur la date de notification et la date de survenue de l'effet indésirable :

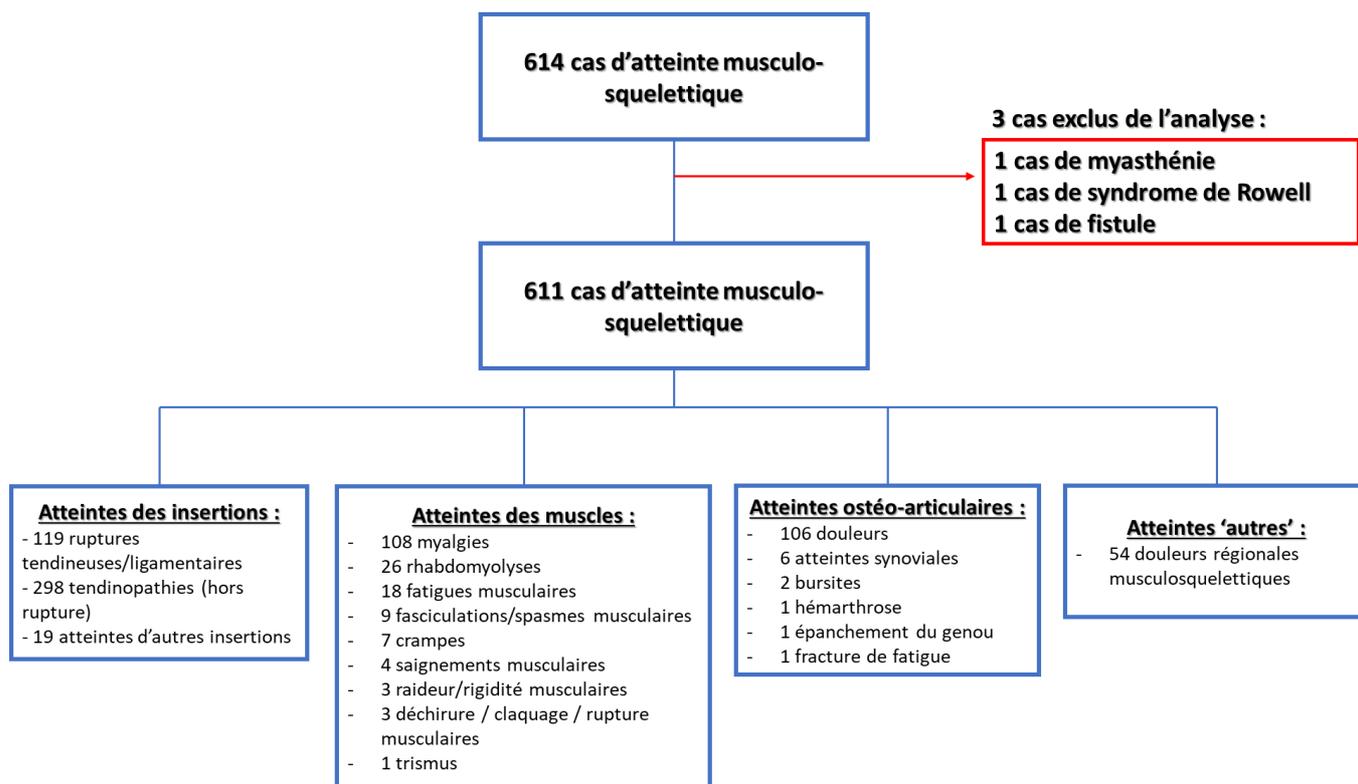
Figure 2 : Nombre annuel (entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 inclus) de déclarations dans la base nationale de pharmacovigilance basé sur la date de notification (2a) et la date de survenue des EIs (2b) des cas graves comportant une atteinte musculosquelettique et impliquant une fluoroquinolone



NB : certains cas survenus avant 2017 ont été déclarés après le 1^{er} janvier 2017.

L'analyse détaillée de ces cas permet de distinguer les atteintes des insertions musculaires/tendons, les atteintes musculaires, les atteintes articulaires ainsi que d'autres douleurs régionales (cf Figure 3).

Figure 3 : Description des atteintes musculosquelettiques rapportées sous fluoroquinolones enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023



A titre informatif, il peut y avoir plusieurs types d'atteinte au sein d'un même cas.

c. Analyse détaillée

Comme l'illustrent la figure 3 ci-dessus et le tableau 15 ci-après, l'analyse a permis de distinguer différentes entités au sein des 611 cas sélectionnés avec des atteintes ;

- **des insertions** avec 298 tendinopathies/tendinites, 119 ruptures tendineuses, 19 atteintes d'autres types d'insertions (i.e. enthésopathie, épicondylite, aponévrosite et atteinte ligamentaire).
Concernant les ruptures tendineuses (pouvant être partielles ou totales), elles concernent en grande majorité le tendon d'Achille (N=82) avec des atteintes bilatérales dans certains cas + totale/partielle.
- **musculaires** avec 108 myalgies, 26 rhabdomyolyses, 18 fatigues musculaires, 9 cas de spasmes/fasciculations musculaires, 7 cas de crampes, 3 cas de raideurs/rigidité musculaires, 3 cas de déchirure/claquage/rupture musculaire et 1 cas de trismus
Concernant les rhabdomyolyses, une association avec un autre médicament connu pour induire ce type d'effet (interaction pharmacodynamique) était présente dans une quinzaine de cas, les principaux médicaments co-rapportés sont les statines, les antituberculeux, la daptomycine et le cotrimoxazole. Parmi ces 26 cas de rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë a été co-rapportée dans au moins 7 cas (27%). A ces cas s'ajoutent 4 cas d'hématome musculaire survenus tous dans un contexte d'anticoagulation parfois associée à une anti-agrégation plaquettaire. Le rôle de la fluoroquinolone est par conséquent très secondaire.
- **ostéo-articulaires** avec 106 douleurs articulaires/artrites, 6 synovites, 2 bursites, 1 hémarthrose, 1 épanchement du genou et 1 fracture de fatigue.
- **'autres'** incluant principalement des douleurs régionales musculosquelettiques.

Les principales fluoroquinolones concernées sont la lévofloxacine (57.8%), l'ofloxacine (19.5%) et la ciprofloxacine (18%). La moxifloxacine, la norfloxacine et la loméfloxacine ne sont impliquées respectivement

que dans 1.9%, 1.8% et 0.9% des déclarations. La délafloxacine n'est impliquée dans aucune déclaration de cette sélection. Enfin, les fluoroquinolones concernées sont prises/administrées très majoritairement sous forme orale (>95% des situations).

Tableau 16 : Description des cas graves impliquant une fluoroquinolone comportant une atteinte des insertions, une atteinte musculaire, une atteinte ostéo-articulaire ou une douleur autre, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 et avec une occurrence supérieure à 5

IV : intraveineuse, ND : non documenté, F : Femme, H : Homme, N : Nombre, Min : minimum, Max : maximum, FQ : fluoroquinolone,

Atteinte des insertions	N (F/H)	Age médian (ans) [Min; Max]	Voie d'administration					Durée du traitement médiane (jours) [Min; Max]	Délai de survenue médian (jours) [Min; Max]		
			Orale	IV	Auriculaire	Intra-oculaire	ND		En cours de traitement	Après l'arrêt de la FQ	
Tendinite/tendinopathie (N=298)	Ciprofloxacine	73 (39/34)	48 [13; 83]	68	3	1	1	0	6 [1; 93]	5 [0; 90]	15 [1 ; 1050]
	Lévofloxacine	144 (73/71)	65 [13; 92]	135	4	0	0	5	8 [1; 96]	4,5 [0; 77]	7 [1; 365]
	Loméfloxacine	4 (4/0)	59 [19; 73]	4	0	0	0	0	3 [1; 3]	3 [0; 5]	5 [5; 5]
	Ofloxacine	68 (31/37)	54 [17; 93]	63	1	4	0	0	4 [1; 120]	2 [0; 110]	12 [2; 120]
	Moxifloxacine	4 (0/4)	46 [28; 52]	3	0	0	0	1	14 [3; 24]	15 [3; 22]	3 [3; 3]
	Norfloxacine	8 (6/2)	39 [17; 83]	8	0	0	0	0	4 [1; 21]	3 [1; 23]	5 [3; 7]
Rupture tendineuse (N=119)	Ciprofloxacine	17 (4/13)	72 [26; 87]	17	0	0	0	0	11 [2; 944]	7 [4; 530]	25 [8; 161]
	Lévofloxacine	70 (24/46)	74 [29; 92]	69	0	0	0	1	9 [1; 92]	8 [1; 120]	9,5 [2; 114]
	Loméfloxacine	1 (0/1)	74 [NA; NA]	1	0	0	0	0	ND	-	180
	Ofloxacine	31 (9/22)	61 [34; 87]	29	0	1	0	1	11 [2; 518]	8,5 [2; 210]	7,5 [4; 154]
	Moxifloxacine	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
	Norfloxacine	2 (2/0)	67 [41; 93]	2	0	1	0	1	5 [3; 7]	-	7 [3; 11]
Atteinte des autres insertions (N=19) dont 7 enthésopathies, 8 épicondylites, 2 aponévrosites et 2 atteintes ligamentaires autres	Ciprofloxacine	5 (3/2)	36 [26; 48]	5	0	0	0	0	5 [2; 944]	107,5 [5; 210]	30 [30; 48]
	Lévofloxacine	5 (4/1)	60 [38; 76]	5	0	0	0	0	6 [4; 49]	30 [2; 38]	10 [3; 90]
	Loméfloxacine	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ofloxacine	10 (5/5)	51 [34; 76]	9	0	1	0	0	7,5 [3; 518]	4,5 [2; 210]	3 [3; 3]
	Moxifloxacine	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Norfloxacine	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Atteinte musculaire	N (F/H)	Age médian (ans) [Min; Max]	Voie d'administration					Durée du traitement médiane (jours) [Min; Max]	Délai de survenue médian (jours) [Min; Max]		
			Orale	IV	Auriculaire	Intra-oculaire	ND		En cours de traitement	Après l'arrêt de la FQ	
Douleur musculaire (N=108)	Ciprofloxacine	25 (10/15)	44 [11; 76]	23	0	0	0	2	6 [1; 31]	4 [0; 30]	30 [13; 48]
	Lévofloxacine	46 (30/16)	57 [57; 89]	44	1	0	0	1	8 [1; 179]	5 [0; 60]	6 [2; 365]
	Loméfloxacine	3 (3/0)	37 [19; 63]	3	0	0	0	0	3 [1; 3]	1 [0; 2]	62 [62; 62]
	Ofloxacine	27 (15/12)	43 [19; 89]	27	0	0	0	0	4 [1; 1050]	1 [0; 30]	17 [3; 120]
	Moxifloxacine	5 (2/3)	36 [23; 62]	5	0	0	0	0	5 [1; 43]	4 [2; 310]	2 [2; 2]
	Norfloxacine	4 (3/1)	54 [17; 75]	4	0	0	0	0	10 [6; 13]	2 [1; 23]	17 [17; 17]
Rhabdomyolyse (N=26)	Ciprofloxacine	6 (2/4)	77 [55; 89]	4	1	0	0	1	6 [5; 14]	5 [0; 10]	13 [6; 17]
	Lévofloxacine	17 (7/10)	69 [26; 89]	12	3	0	0	2	24 [2; 96]	17 [1; 100]	12 [12; 12]
	Loméfloxacine	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ofloxacine	3 (2/1)	71 [19; 77]	3	0	0	0	0	4 [2; 34]	22 [3; 30]	-
	Moxifloxacine	1 (0/1)	ND	1	0	0	0	0	ND	66	-
	Norfloxacine	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fatigue musculaire (N=18)	Ciprofloxacine	6 [2/4]	45 [23; 58]	5	0	1	0	0	11 [1; 31]	11 [0;30]	12 [11; 13]
	Lévofloxacine	8 (4/4)	39 [20; 62]	8	0	0	0	0	8 [5; 13]	5 [0; 9]	30 [30; 30]
	Loméfloxacine	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ofloxacine	4 (3/1)	40 [35; 81]	3	0	1	0	0	4 [1; 7]	2 [0; 5]	55 [55; 55]
	Moxifloxacine	1 (1/0)	68 [68; 68]	1	0	0	0	0	7 [7; 7]	0 [0; 0]	-
	Norfloxacine	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fasciculations/spasmes musculaires (N=9)	Ciprofloxacine	1 (0/1)	69 [69; 69]	1	0	0	0	0	16 [16; 16]	13 [13; 13]	-
	Lévofloxacine	5 (3/2)	39 [24; 92]	3	2	0	0	0	6 [4; 9]	3 [0; 5]	14 [10; 18]

Crampes (N=7)	Loméfloxacin	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ofloxacin	5 (5/0)	41 [24; 82]	5	0	0	0	0	7 [3; 9]	3 [2; 5]	21 [11; 30]
	Moxifloxacin	2 (0/2)	41 [27; 54]	2	0	0	0	0	16 [4; 28]	9 [3; 15]	-
	Norfloxacin	1 (1/0)	44 [44; 44]	1	0	0	0	0	2 [2; 2]	3 [3; 3]	-

Atteinte ostéo-articulaire		N (F/H)	Age médian [Min; Max]	Voie d'administration					Durée du traitement médiane (jours) [Min; Max]	Délai de survenue médian (jours) [Min; Max]	
				Orale	IV	Auriculaire	Intra-oculaire	ND		En cours de traitement	Après l'arrêt de la FQ
Douleur articulaire/arthritis (N=106)	Ciprofloxacin	24 (7/17)	58 [16; 89]	23	0	1	0	0	5 [1; 31]	2 [0; 30]	30 [15; 60]
	Lévofoxacin	40 (25/15)	59 [11; 80]	38	0	0	0	2	8 [1; 244]	6 [0; 60]	4 [2; 60]
	Loméfloxacin	1 (1/0)	37 [37; 37]	1	0	0	0	0	1050 [1050; 1050]	-	23 [23; 23]
	Ofloxacin	32 (17/15)	53 [19; 87]	32	0	0	0	0	6 [1; 1050]	2 [0; 11]	10 [3; 120]
	Moxifloxacin	7 (2/5)	27 [16; 54]	7	0	0	0	0	20 [1; 53]	14 [2; 15]	9 [9; 9]
	Norfloxacin	3 (3/0)	32 [17; 63]	3	0	0	0	0	3 [3; 3]	13 [2; 23]	3 [3; 3]
Synovite (N=6)	Ciprofloxacin	1 (1/0)	49 [49; 49]	1	0	0	0	0	93 [93; 93]	91 [91; 91]	-
	Lévofoxacin	2 (0/2)	65 [58; 71]	2	0	0	0	0	8 [6; 10]	4 [3; 5]	-
	Loméfloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ofloxacin	3 (1/2)	49 [34; 89]	3	0	0	0	0	3 [2; 5]	2 [1; 3]	-
	Moxifloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Norfloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Atteinte 'autre'	N (F/H)	Age médian [Min; Max]	Voie d'administration					Durée du traitement médiane (jours) [Min; Max]	Délai de survenue médian (jours) [Min; Max]	
------------------	---------	-----------------------	-----------------------	--	--	--	--	--	---	--

				Orale	IV	Auriculaire	Intra-oculaire	ND		En cours de traitement	Après l'arrêt de la FQ
Douleurs autres régionales musculosquelettiques (N=54)	Ciprofloxacine	13 (8/5)	38 [20; 83]	11	0	3	0	0	6 [2; 93]	2 [0; 7]	42 [30; 60]
	Lévofloxacine	20 (15/5)	49 [29; 89]	20	0	0	0	0	8 [2; 63]	5 [0; 60]	30 [13; 90]
	Loméfloxacine	1 (1/0)	37 [37; 37]	1	0	0	0	0	3 [3; 3]	-	62 [62; 62]
	Ofloxacine	19 (12/7)	43 [29; 82]	15	0	4	0	0	2 [1; 120]	1 [0; 125]	6 [3; 9]
	Moxifloxacine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Norfloxacine	1 (1/0)	44 [44; 44]	1	0	0	0	0	2 [2; 2]	3 [3; 3]	-

Les **durées médianes de traitement** sont généralement de l'ordre de quelques jours, excédant rarement 2 semaines, mais peuvent parfois survenir après 1 seul jour de traitement (ex. une cinquantaine de cas de tendinopathie (incluant les ruptures) sont survenus après 1 seul jour de traitement). A l'exception des situations où l'arrêt de la fluoroquinolone a été prématuré en raison de la survenue des effets indésirables, les durées et les posologies utilisées respectent généralement les recommandations prévues dans les AMM de ces fluoroquinolones.

Lorsque l'information est disponible, les indications les plus fréquemment rapportées concernent des infections rénales et des voies génito-urinaires (environ 43% des cas), les infections bronchiques et pulmonaires (environ 15% des cas), les infections ostéoarticulaires (environ 9% des cas) ainsi que les infections de la sphère ORL (moins de 6% des cas). Comme l'illustre la figure 4 ci-après, l'AMM est respectée (en termes d'indication, de posologie quotidienne et de durée de traitement) dans environ 51% en moyenne. En revanche, les informations rapportées indiquaient que 31.4% des cas n'étaient pas en accord avec les recommandations du RCP. Les deux fluoroquinolones avec le taux le plus élevé de 'hors AMM' sont la moxifloxacine (76.9%) et la lévofloxacine (46%). Le tableau 16 résume les indications 'hors AMM' en fonction de chaque fluoroquinolone. Concernant la moxifloxacine, les principales indications rapportées concernent une prophylaxie antituberculeuse (N = 6) ou un traitement antituberculeux (N=2). A titre informatif, la moxifloxacine fait partie de l'antibiothérapie antituberculeuse recommandée par un certain nombre de sociétés savantes comme la SPILF (société de pathologie infectieuse de langue française) ou la SPLF (société de pneumologues de la langue française). Concernant la lévofloxacine, les principales indications 'hors AMM' rapportées concernent le traitement d'une infection ostéo-articulaire (N=71) ainsi que les traitements prophylactiques (N=10).

Figure 4 : Répartition des situations en fonction du caractère compatible ou non avec l'AMM au regard des recommandations des RCP de la fluoroquinolone en termes d'indication, de dose quotidienne et de durée de traitement.

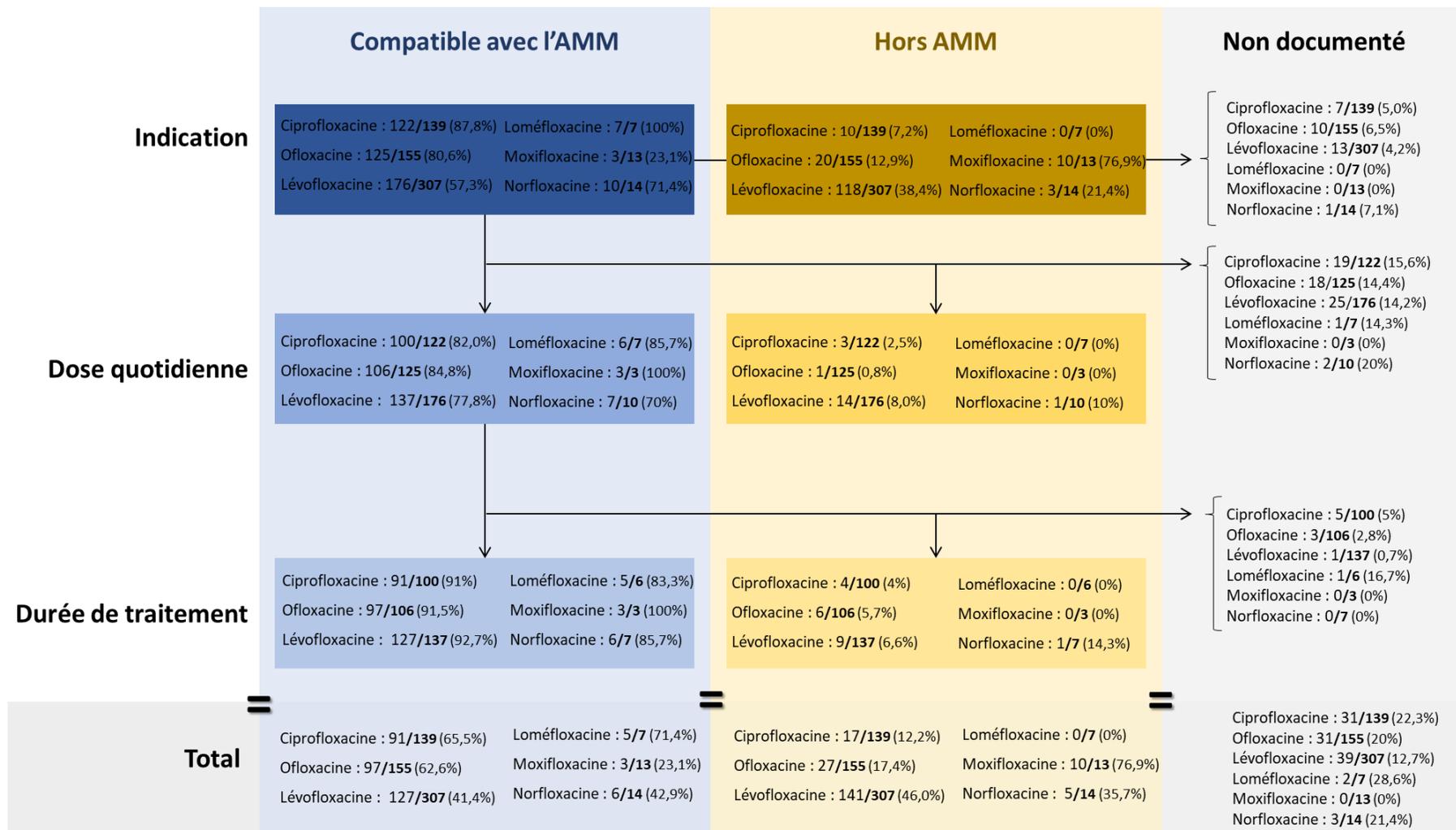


Tableau 17 : Répartition des indications 'hors AMM' au regard des recommandations des RCP de la fluoroquinolone

Médicaments	Indications 'hors AMM'	Occurrence
LEVOFLOXACINE	Infection ostéo-articulaire	63
	Antibioprophylaxie	11
	(Orchi)épididymite	5
	Arthrite septique	4
	Tuberculose	4
	Endocardite	3
	Bactériémie à SASM	2
	Diverticulite	2
	Infection à Helicobacter pylori	2
	Ostéomyélite	2
	Sepsis post-opératoire	2
	Angine	1
	Angiocholite chronique SAI	1
	Aortite à Coxiella burnetii	1
	Chirurgie oropharyngée	1
	Diarrhée	1
	endophtalmie	1
	Fièvre Q	1
	Gastroentérite à Salmonella	1
	Infection (abcès hépatique)	1
	Infection à coronavirus (pneumopathie en probabiliste?)	1
	Infection à mycoplasme	1
	Bactériémie à Stenotrophomonas (bactériémie)	1
	Infection gynécologique	1
	Otite (probabiliste) + infection COVID19	1
	Post-chirurgie ophtalmo	1
	Rhinopharyngite	1
	Suspicion d'aortite mycobactérienne	1
Vaginite	1	
CIPROFLOXACINE	Bactériémie à Pseudomonas	2
	Colique néphrétique	1
	Empyème cérébral	1
	Infection des voies aériennes supérieures	1
	Infection en probabiliste	1
	Maladie de Lyme	1
	Antibioprophylaxie	1
	Syndrome de l'intestin irritable	1
	Surinfection d'ulcère	1
OFLOXACINE	Antibioprophylaxie (infection urinaire)	3

	Antibioprophylaxie	3
	Endométrite	2
	Angiocholite SAI	1
	Bactériémie à point de départ urinaire	1
	Bactériémie à Staphylocoque doré	1
	Cholécystite	1
	colite infectieuse	1
	Diarrhée	1
	Diverticulite	1
	Infection sexuellement transmise non documentée	1
	Maladie de Lyme	1
	maux de gorge	1
	Sigmoïdite	1
	Syndrome inflammatoire biologique avec aspect de colite	1
NORFLOXACINE	Épididymite	1
	Suspicion d'infection bactérienne intestinale	1
	Douleur abdominale	1
MOXIFLOXACINE	Prophylaxie de la tuberculose	6
	Tuberculose	2
	Adénopathie cervicale	1
	Urétrite non spécifique	1

L'analyse des **délais de survenue** de l'effet indésirable permet de distinguer 2 situations ;

- les effets survenus en cours de traitement
- les effets survenus après la fin du traitement

Comme l'illustre le tableau 16, les délais de survenue en cours de traitement sont de l'ordre de quelques jours à quelques semaines.

Lorsque les effets survenaient après la fin du traitement, les délais de survenue étaient plus variables et dépassaient fréquemment les 2 semaines. En effet, la médiane de survenue après l'arrêt de la fluoroquinolone dépasse les 14 jours dans 46% des situations et la moyenne des médianes est de 22 jours. Certains des effets indésirables déclarés surviennent donc à distance de l'élimination totale du médicament, c'est à dire plus de 5 fois sa demi-vie d'élimination terminale.

En termes **d'évolution** (au moment de la déclaration ou de la mise à jour), en dehors des rhabdomyolyses (pour lesquelles l'évolution est majoritairement favorable ou en cours d'amélioration), les effets ne sont pas résolus dans plus de la moitié des situations (en moyenne 57.5%, tableau 18 ci-dessous).

Concernant les ruptures tendineuses (notamment pour les ruptures complètes), l'analyse de l'évolution est difficilement interprétable dans la mesure où elles peuvent correspondre à l'état irréversible de l'atteinte tendineuse (pour les ruptures complètes) et pour lesquelles une résolution favorable dépend d'une prise en charge chirurgicale.

Tableau 18 : Evolution des cas graves (au moment de la déclaration ou de la mise à jour) impliquant une fluoroquinolone comportant une atteinte des insertions, une atteinte musculaire, une atteinte ostéo-articulaire ou une douleur autre, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 et dont l'occurrence est supérieure à 5

	N	Evolution						
		Rétabli	Rétabli avec séquelles	En cours de rétablissement	Non rétabli	Inconnue		
Atteinte des insertions	Tendinite/tendinopathie	298	16,50%	1,90%	21,80%	57,00%	2,80%	100,00%
	Rupture tendineuse	119	10,70%	13,10%	29,50%	44,30%	2,50%	100,00%
	Enthésopathie Épicondylite Aponevrosite Atteinte ligamentaire autre	19	0,00%	0,00%	9,50%	90,50%	0,00%	100,00%
Atteinte musculaire	Douleur musculaire	108	25,00%	2,78%	12,96%	57,41%	1,85%	100,00%
	Rhabdomyolyse	26	42,30%	0,00%	42,30%	15,40%	0,00%	100,00%
	Fatigue musculaire	18	5,60%	0,00%	11,10%	83,30%	0,00%	100,00%
	Crampes Fasciculations/spasmes	16	28,60%	0,00%	7,10%	64,30%	0,00%	100,00%
Atteinte ostéo-articulaire	Douleur articulaire/arthritis	106	28,30%	0,00%	17,00%	53,80%	0,90%	100,00%
	Synovite	6	16,70%	16,70%	0,00%	66,70%	0,00%	100,00%
Autres	Douleurs autres régionales musculosquelettiques	54	24,20%	3,20%	27,40%	41,90%	3,20%	100,00%

Le tableau 19 détaille les **durées des atteintes non rétablies** depuis leur survenue jusqu'à la date de notification. Parmi ces atteintes non résolues, la grande majorité des déclarations montrent la persistance des effets indésirables après plusieurs semaines voire plusieurs mois malgré l'arrêt et l'élimination complète de la fluoroquinolone.

Tableau 19 : Durées des atteintes non rétablies depuis leur survenue jusqu'à la date de notification des cas graves impliquant une fluoroquinolone comportant une atteinte des insertions musculaires, une atteinte musculaire, une atteinte ostéo-articulaire ou une douleur autre, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 et dont l'occurrence est supérieure à 5

	Atteinte des insertions musculaires		Atteintes musculaires				Atteintes ostéo-articulaires		Autre
	Tendinopathie (hors rupture)	Atteinte des insertions (hors tendon)	Myalgies	Rhabdomyolyse	Crampes & fasciculations	Faiblesse musculaire	Arthralgies	Atteintes synoviales	Douleurs autres
N	170	16	62	4	11	15	57	4	23
Médiane (jours)	42	47	110	15	179	105	62	25	69
Min (jours)	0	6	3	10	13	1	0	6	7
Q1 (jours)	15	22	20	12	55	35	20	11	17
Q3 (jours)	136	94	506	40	483	298	290	110	603
Max (jours)	12314	701	12314	110	1010	1010	12314	327	9244

En bleu : délai ≤7 j, en vert : délai entre 7 et 30 j, en jaune : délai entre 30 et 360 j, en orange : délai ≥360 j

Au total, 210 médicaments en dehors des fluoroquinolones (pour 90 DCI) sont considérés comme co-suspects répartis sur 113 cas. Comme le résume le tableau 20 ci-dessous, les principales classes de médicaments rapportés comme **co-suspects** concernent les anti-infectieux principalement représentés par les antituberculeux, les corticoïdes, les statines. De façon attendue, ces médicaments co-suspects (i.e. corticoïdes, antituberculeux, statines...) sont majoritairement rapportés pour les atteintes des insertions et les atteintes musculaires. De façon plus secondaire les héparines ainsi que l'aspirine apparaissent comme co-suspects presque exclusivement et de façon attendue dans les situations de saignements musculaires ou articulaires.

Tableau 20 : Principales classes (occurrence >3) de médicaments rapportés comme co-suspects dans les des cas graves impliquant une fluoroquinolone comportant une atteinte des insertions, une atteinte musculaire, une atteinte ostéo-articulaire ou une douleur autre, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023

FQ : fluoroquinolones

Classe pharmacologique		Médicaments cosuspects en dehors des FQ	Atteinte des insertions	Troubles musculaires	Troubles ostéo-articulaires	Douleurs diverses
Anti-infectieux autres (N=81, 38.6%)	Pénicillines (N=13)	AMOXICILLINE +/- ACIDE CLAVULANIQUE	5	2	4	
		CLOXACILLINE	1	1		
		PIPERACILLINE /TAZOBACTAM	1	1		1
	Antituberculeux (N=25)	RIFAMPICINE	7	3	2	
		RIFABUTINE		1		
		RIFADINE		1		
		PYRAZINAMIDE	1	3	4	
		ETHAMBUTOL		1		
		DELAMANID		1		
		BEDAQUILINE		1		
	Céphalosporines (N=9)	CEFOTAXIME				1
		CEFTRIAXONE	3	1		
		CEFTAZIDIME	2			
		CEFIXIME		1	1	
	Autres (N=31)	ACT HIB®		1	1	
		ACIDE FUSIDIQUE		1		
		CLARITHROMYCINE		1		
		CLINDAMYCINE	3	1	1	
		DAPTOMYCINE		3		
		DOXYCYCLINE		2		
		ECONAZOLE				1
		ERYTHROMYCINE		1		
		FLUCONAZOLE		1		
LINEZOLIDE			2			
METRONIDAZOLE		1	2		1	
PREVENAR 13®			1	1		
SULFAMETHOXAZOLE /TRIMETOPRIME		1	3	2		

Corticoïdes (N=39, 18.6%)	PREDNISOLONE	7			
	PREDNISONNE	13	3		
	BECLOMETASONE	2			
	FORMOTEROL	3		1	
	BUDESONIDE	2		1	
	FLUDROCORTISONE		1		
	HYDROCORTISONE	1	1		
	METHYLPREDNISOLONE	1			
	DEXAMETHASONE	1	1		
	TIXOCORTOL	1			
	FLUTICASONE /SALMETEROL	1			
Statines (N=18, 8.6%)	ATORVASTATINE	5	9	1	
	SIMVASTATINE	3			
Héparines (N=9, 4.3%)	ENOXAPARINE	5	3		
	TINZAPARINE	1			
Antiagrégant plaquettaire (N=4, 1.9%)	ASPIRINE	2	2		

Cas marquants

Entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023, 3 cas d'atteintes musculo-squelettiques ont fait l'objet d'un cas marquant :

- Le premier fait état de douleurs et brûlures du tendon au lendemain de l'instauration d'ofloxacin sous forme de gouttes auriculaires (1 dose 2x/j) pour une otite persistante, chez un homme de ■ ans. Le traitement a été arrêté après 4 jours d'utilisation et les effets ont été rapportés comme non rétablis au moment de la déclaration, soit 2 semaines après leur survenue.
- Le second concerne un homme de ■ ans qui présente une tendinopathie chronique du tendon d'Achille ■ depuis ■ dans un contexte de ■ traité par ciprofloxacine sous forme de gouttes auriculaires depuis 10 ans environ avec un surdosage involontaire (10 gouttes par jours au lieu de 4 en raison de la difficulté de contrôler le débit). Une amélioration a été rapportée à la suite de l'arrêt définitif de la fluoroquinolone.
- Le troisième concerne une femme de ■ ans qui a présenté des tendinopathies et des myalgies invalidantes à la suite d'un traitement par ofloxacin pendant 5 jours pour une pyélonéphrite. Les effets perdurent 2,5 ans après l'arrêt de la fluoroquinolone avec la persistance de tendinites à répétitions.

Analyse de la littérature :

De façon homogène dans toutes les sections 4.4 des RCP des fluoroquinolones, une mention précise que certains effets indésirables graves peuvent être durables, invalidants et potentiellement irréversibles (« *De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par la [fluoroquinolone] doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.* »). Dans ces mêmes RCP, une mention stipule que « *des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les **patients âgés**, les patients présentant une **insuffisance rénale**, les patients recevant des doses* ».

quotidiennes de **1 000 mg**, les patients ayant reçu des **greffes d'organes solides** et ceux traités simultanément par des **corticoïdes**. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée. Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par la [fluoroquinolone] doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent. »

Dans une revue systématique de la littérature relative aux risques cliniques de tendinopathie du tendon d'Achille, (van der Vlist AC *et al.* Br J Sports Med 2019;53:1352–1361. doi:10.1136/bjsports-2018-099991) les auteurs concluent que les principaux facteurs associés à la survenue de ce type d'atteinte sont ;

- les antécédents de blessures aux membres inférieurs,
- la saison d'entraînement sportif en période froide,
- la force diminuée de flexion plantaire isocinétique
- les paramètres d'analyse de la démarche (« abnormal gait pattern with decreased forward progression of the propulsion and a more lateral foot roll-over at the forefoot flat phase »),
- la consommation modérée d'alcool,
- **le traitement antibiotique par fluoroquinolone**
- et la fonction rénale sous-optimale dans une population spécifique de transplantés cardiaques.

Toutefois, les auteurs soulignent que le niveau de preuve des études analysées est faible.

Une autre revue systématique de la littérature relative aux risques cliniques de tendinopathie du tendon d'Achille sous fluoroquinolone (Alexandre Leme Godoy-Santos *et al.* Urology. 2018 Mar;113:20-25. doi: 10.1016/j.urology.2017.10.017) conclut que la ciprofloxacine est la fluoroquinolone la plus citée dans les articles sélectionnés et que les principaux facteurs de risque sont le sexe masculin, l'âge avancé, un indice de masse corporel normal, l'insuffisance rénale chronique et l'utilisation concomitante de corticoïdes.

Une étude de la littérature de R. Bidell *et al.* (Pharmacotherapy. 2016 Jun;36(6):679-93. doi: 10.1002/phar.1761) rapporte des facteurs de risque similaires à ceux précédemment exposés. Toutefois, selon les auteurs, c'est l'ofloxacine et la lévofloxacine qui présenteraient un sur-risque de tendinopathie par rapport aux autres fluoroquinolones avec une relation exposition dépendante (risque augmenté en cas de fortes doses et de durée de traitement prolongée).

Selon une revue de Bolon *et al.* (Toxicol Pathol. 2017 Oct;45(7):834-837. doi: 10.1177/0192623317711614), la physiopathologie n'est pas complètement élucidée, mais les mécanismes proposés comprennent l'apoptose des ténoblastes et des ténocytes, la fonction déficiente des ténocytes (entraînant un entretien et une réparation anormaux de la matrice extracellulaire ainsi qu'une perturbation de la signalisation intercellulaire) et la désintégration structurelle (par une combinaison d'une expression accrue des enzymes lytiques, d'une teneur réduite en cholestérol dans les membranes cellulaires et d'une néoangiogenèse dans le tissu tendineux « hautement ordonné »). L'exposition au long cours aux corticoïdes diminue la capacité des ténocytes à restaurer les foyers de microtraumatismes tendineux. En outre, les corticoïdes réduisent la résistance à la traction dans les fibres de collagène restantes. Au fil du temps, ces effets entraînent une accumulation de tissu tendineux affaibli. En conséquence, l'association de corticoïdes aux fluoroquinolones est susceptible de favoriser la survenue les atteintes tendineuses.

D'après une revue systématique de Domenico Rocco Bisaccia *et al.* (Br Med Bull. 2019 Jun 19;130(1):39-49. doi: 10.1093/bmb/ldz006), cinq mécanismes cellulaires de lésions tendineuses sous fluoroquinolone ont été identifiés:

- Arrêt de la prolifération (arrêt du cycle cellulaire G2/M) par une diminution de l'activité de la cycline B, CDK-1, CHK-1 et une augmentation de la PK-1
- Diminution de la migration cellulaire (ténocytes) par diminution de la phosphorylation de la FAK (focal adhesion kinase)
- Diminution du métabolisme du collagène de type I par le biais d'une augmentation de la MMP-2
- Effet chélateur sur les ions qui influencent l'épigénétique et les enzymes
- Production au sein de la mitochondrie de dérivés réactifs de l'oxygène induisant un stress oxydatif intracellulaire.

d. Discussion des résultats

Les principales atteintes musculo-squelettiques détaillées dans ce rapport font partie des effets indésirables attendus et mentionnés dans les RCP de toutes les fluoroquinolones commercialisées (effet classe). Toutefois, certains effets indésirables ne figurent pas explicitement dans ces RCP comme les atteintes des autres insertions (ex. enthésopathies, ...) ainsi que les crampes et les fasciculations qui sont décrites de façon inconstante dans les RCP.

L'analyse détaillée de ces déclarations permet de confirmer la nature potentiellement grave, invalidante et prolongée voire « permanente » de ces effets indésirables. Les délais de survenue sont également très variables selon les cas, pouvant aller de quelques jours après l'instauration à plusieurs mois après l'arrêt de la fluoroquinolone.

Dans les cas rapportés, la voie orale est la plus largement représentée, mais cela est en accord avec les données de vente qui montrent que la voie orale représente en moyenne plus de 95% des ventes par rapport à la voie IV.

Quelques atteintes musculosquelettiques ont toutefois été rapportées au décours d'une administration auriculaire (N=12) ou intraoculaire (N=1), ce qui sous-entend un passage systémique de la fluoroquinolone.

Ces atteintes musculo-squelettiques surviennent majoritairement dans les conditions habituelles d'utilisation et en accord avec les recommandations de prescriptions telles que prévues dans le résumé des caractéristiques du médicament. Toutefois, une proportion non négligeable (31.4% en moyenne) de ces atteintes sont survenues en dehors de l'AMM prévue de ces fluoroquinolones, notamment concernant la moxifloxacine et la lévofloxacine. Dans la plupart des cas, l'indication rapportée ne respecte pas strictement les recommandations de l'AMM. Néanmoins, cette analyse n'a été basée que sur les mentions des RCP et n'a pas pris en considération les recommandations institutionnelles (i.e., HAS...) ou des sociétés savantes (ex. SPILF et SPLF). Il est donc très probable que la proportion des situations 'hors AMM' est surestimée dans cette analyse.

Les principaux facteurs de risque associés à la survenue d'atteinte tendineuse (d'une façon générale) ne sont pas retrouvés de façon notable dans les cas analysés. En effet, la moyenne d'âge de survenue est de l'ordre de 58 ans (76.6 % des patients ont moins de 75 ans et 33% ont moins de 50 ans), les patients ne présentaient presque jamais d'insuffisance rénale co-rapportée dans la limite des informations disponibles (l'insuffisance rénale était présente dans les antécédents dans moins de 7% des cas d'atteinte tendineuse), les posologies quotidiennes sont généralement celles préconisées dans l'AMM, et presque aucun patient ne présentait d'antécédent de greffe d'organe ou ne recevait de médicaments immunosuppresseurs associés.

L'usage concomitant de corticoïdes (par voie orale, intraveineuse ou inhalée) est également peu représenté dans cette sélection. En dehors de la voie intraveineuse (concernant uniquement 2 cas), aucun corticoïde par voie injectable (i.e. intra-articulaire) n'a été rapporté comme co-suspect dans l'extraction.

Il ne semble pas exister de différences en termes de fréquence et de présentation clinique entre les différentes fluoroquinolones. La représentation plus importante de la ciprofloxacine, de la lévofloxacine et de l'ofloxacine est concordante avec les données de ventes qui dominent largement celles des autres fluoroquinolones (i.e. norfloxacine, délafloxacine, loméfloxacine et moxifloxacine).

En dehors du sexe ratio, nos résultats concordent avec les observations d'une étude récente menée sur VigiBase (Huruba M. et al. Sci Rep. 2021 Jul 13;11(1):14375. doi: 10.1038/s41598-021-93763-y) relative aux atteintes musculosquelettiques sous fluoroquinolones. En effet, dans cette étude, sur 5355 cas, les patients étaient âgés de 18 à 64 ans (62,67 %) et le sexe féminin prévalait (61,76 %). Les principaux effets rapportés étaient les arthralgies (16,34 %), les tendinites (11,04 %), les douleurs aux extrémités (9,98 %), les douleurs tendineuses (7,63 %) et les myalgies (7,17 %). Les principales FQ suspectes étaient la lévofloxacine (50,04 %), la ciprofloxacine (38,41 %), la moxifloxacine (5,16 %), l'ofloxacine (3,17 %) et la norfloxacine (1,01 %). Enfin, les corticostéroïdes étaient associés dans environ 7 % des cas de tendinopathie.

Sur un plan mécanistique, les hypothèses émises ne permettent pas d'expliquer précisément les modalités d'apparition de ces atteintes notamment tendineuses. En effet, les mécanismes avancés reposent essentiellement sur des anomalies de régénération tissulaire et de la réparation des cellules endommagées. Ces mécanismes ne semblent pas expliquer les survenues précoces de ces effets indésirables musculo-

squelettiques. En revanche, ces mécanismes proposés, associées à la faible vascularisation des insertions musculaires, pourraient expliquer la persistance à long termes de ces atteintes.

Les principales limites de cette étude sont inhérentes à la nature descriptive de l'analyse et aux biais habituels des études de pharmacovigilance basée sur la notification spontanée. La fréquence de survenue de ces effets indésirables est par conséquent difficile à estimer. Par ailleurs, cette étude se focalise uniquement sur les cas graves, sous estimant ainsi l'incidence de ces effets indésirables.

e. Conclusions

Aucun nouveau signal concernant la survenue d'atteintes musculo-squelettiques sous fluoroquinolones n'émerge de cette analyse. En effet, la plupart des atteintes musculo-squelettiques analysées (dominées par les atteintes tendineuses et les douleurs) font partie des effets indésirables de classe attendus et mentionnés dans tous les RCP des fluoroquinolones. Une harmonisation des mentions du RCP aux autres atteintes musculo-squelettiques abordées dans ce rapport (*i.e.* les atteintes des insertions de façon générale, les crampes et fasciculations, les fatigues musculaires et les atteintes articulaires) peut toutefois être proposée.

Ces effets surviennent essentiellement après une administration orale, plus secondairement intraveineuse et de rares cas ont été rapportés avec des formulations intra-oculaires et auriculaires.

Ces effets surviennent aussi bien en cours de traitement qu'après son arrêt. Dans un peu moins d'1/3 des situations, ces effets indésirables sont survenus dans un contexte d'utilisation en dehors de l'AMM telle que mentionnée dans les RCP de ces fluoroquinolones.

Dans une proportion importante des situations (en moyenne 57.5%), les effets ne sont pas rétablis au moment de la déclaration (ou de la dernière mise à jour) et peuvent parfois persister pendant plusieurs années (effets irréversibles ?).

Sur le plan physiopathologique, bien qu'encore non complètement élucidés, les mécanismes reposeraient essentiellement sur des anomalies de régénération tissulaire et de la réparation des cellules endommagées dans un contexte de faible vascularisation des insertions musculaires.

Afin de préciser davantage les facteurs de risque incluant les conditions de survenue (au repos, au cours de l'effort...) et les évolutions des atteintes musculo-squelettiques, la réalisation d'étude cas/non cas et/ou épidémiologique plus approfondies serait nécessaire.

5. Analyse spécifiques des effets indésirables graves inattendus ou peu caractérisés dans le RCP issus des cas BNPV

a. Méthodologie

Sélection des cas dans la base nationale de pharmacovigilance par l'ANSM :

Médicaments « suspects » ou « interaction » (en substance) : toutes fluoroquinolones sans distinction

Effets sélectionnés : sans restriction

Gravité : Cas graves uniquement

Données groupées extraites sous format excel : CODE_SOC, SOC, CODE_HLGT, HLGT, CODE_HLT, HLT, CODE_PT, PT, Compte (correspondant au nombre de fois où ce terme a été rapporté et sans distinction de la/les molécule(s) concernées)

Date de saisie initiale de la V0 : 01/01/2017 au 30/09/2023 (inclus)

Détermination du caractère attendu ou inattendu des effets indésirables

Pour chaque molécule, le caractère attendu ou inattendu des effets indésirables rapportés a été déterminé à partir de l'analyse textuelle des sections 4.4 et 4.8 de tous les résumés des caractéristiques du produit de chacune des fluoroquinolones.

Un effet rapporté a été considéré comme attendu dès lors qu'il figurait de façon explicite dans la section 4.8 ou 4.4 du RCP. Lorsque l'effet rapporté n'était pas précisément le terme figurant dans un de ces sections du RCP, mais qu'il en était un synonyme ou un terme associé implicite (ex. les œdèmes de la langue ont implicitement été associés aux angioœdèmes), il a été considéré comme attendu.

Les effets rapportés ne faisant pas référence à un effet indésirable mais à son contexte (ex. erreur médicamenteuse) ont été exclus de l'analyse.

Tous les autres effets indésirables, n'étant ni explicitement cités ni associés à un terme spécifié dans les sections 4.4 ou 4.8 du RCP, ont été considérés comme inattendus.

Analyse de la détection automatique du signal (DAS) :

Période : 01/01/2017 au 30/09/2023 (inclus)

Gravité : sans restriction

Médicaments « suspects » ou « interaction » (en substance) : ciprofloxacine, délafloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine et ofloxacine

Cas marquants (hors atteintes neuropathiques périphériques et atteintes musculo-squelettique)

Période : date de création entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 (inclus)

Gravité : sans restriction

Médicaments « suspects » ou « interaction » (en Active Ingredient) : ciprofloxacine, délafloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine et ofloxacine

b. Présentation générale des termes issus des cas graves notifiés du 01/01/2017 au 30/09/2023

Au total, 792 termes (niveau PT) issus des cas graves ont été rapportés sous fluoroquinolones (toute molécule confondue) dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023. L'analyse détaillée de tous ces termes a permis d'en exclure 37 qui ne font pas référence à un effet indésirable mais à la situation (i.e. erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse...). Après exclusion de ces termes, 755 termes ont été retenus pour l'analyse quantitative des effets indésirables graves. Toutefois, aucune information relative à la fluoroquinolone concernée n'a été fournie dans cette extraction, rendant impossible leur attribution précise à la/les molécule(s). Compte tenu du nombre de termes et du temps contraint de cette enquête, l'analyse s'est limitée à une approche quantitative, une analyse qualitative complémentaire étant à discuter dans un second temps si nécessaire pour certains des termes concernés.

Tableau 21 : Résumé des termes PT relatifs issus des cas graves impliquant une fluoroquinolone notifiés en France (base nationale de pharmacovigilance) sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

	TOTAL
Nombre de termes totaux reçus	792
<i>~ Occurrence</i>	6 544
Nombre de termes exclus de l'analyse	37*
Nombre de doublons	NA
Nombre de termes analysés	755

**Termes PT en lien avec le contexte et non avec l'effet indésirable (ex. erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse...)*

NA : non applicable

Bien que la répartition réalisée ne présage pas du nombre effectif de cas rapportés avec la fluoroquinolone, le tableau 21 suivant montre la répartition des 755 termes correspondant à des effets graves rapportés en fonction du caractère attendu ou inattendu de l'effet indésirable par fluoroquinolone. En moyenne, 30.8% des termes font partie des effets indésirables attendus et mentionnés dans le RCP de la fluoroquinolone considérée.

Tableau 22 : Répartition des termes PT rapportés à partir de l'extraction des cas graves impliquant une fluoroquinolone dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 en fonction du caractère attendu ou inattendu de l'effet en fonction de chaque RCP

	Lévo floxacin e	Of floxacin e	Cipro floxacin e	Nor floxacin e	Moxi floxacin e	Lom éfloxacin e	Déla floxacin e
Nombre de termes correspondant à un effet indésirable grave attendu	275 (36.4%)	274 (36.3%)	259 (34.3%)	207 (27.4%)	277 (36.7%)	118 (15.6%)	218 (28.9%)
Nombre de termes correspondant à un effet indésirable grave inattendu	480 (63.6%)	481 (63.7%)	496 (65.7%)	548 (72.6%)	478 (63.3%)	637 (84.4%)	537 (71.1%)

c. Analyse détaillée

Au total, 391 termes PT (51.8% de la sélection) sont considérés comme **inattendus** dans tous les RCP des fluoroquinolones de façon homogène quelle que soit la molécule. De même, 99 termes (13.1% de la sélection) sont considérés comme **attendus** dans tous les RCP des fluoroquinolones de façon homogène quelle que soit la molécule. Enfin, 265 termes (35.1% de la sélection) apparaissent de façon discordante dans les RCP des différentes fluoroquinolones.

Le tableau 23 recense les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (dont l'occurrence relative excède 1% de l'occurrence totale) en fonction du caractère attendu, inattendu ou discordant de la sélection. Toutefois, l'absence d'information relative aux fluoroquinolones concernées ne rend pas possible l'identification de signaux de pharmacovigilance potentiels spécifiques à chaque molécule.

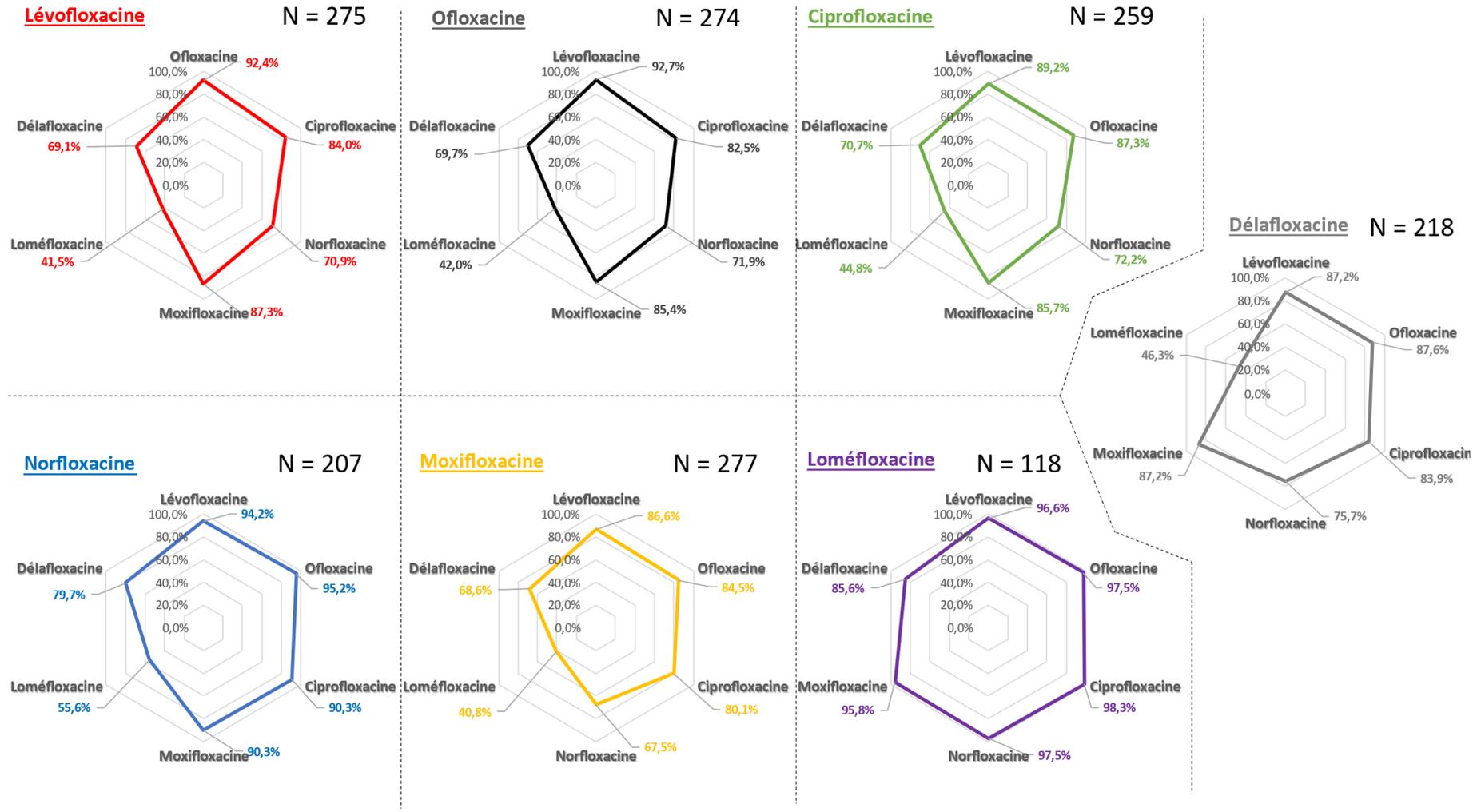
Tableau 23 : Répartition des principaux termes PT rapportés (occurrence $\geq 1\%$ du compte total) à partir de l'extraction des cas graves impliquant une fluoroquinolone dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 en fonction du caractère attendu, discordant ou inattendu de l'effet entre les RCP

Termes pour lesquels le RCP des FQ est discordant		Termes attendus dans tous les RCP des FQ		Termes inattendus dans tous les RCP des FQ	
PT (N total = 265)	Compte (total = 3266)	PT (N total = 99)	Compte (total = 2299)	PT (N total = 391)	Compte (total = 843)
Insuffisance rénale aiguë	317	Rash maculopapuleux	174	Encéphalopathie	56
Thrombopénie	177	Rash	149	Malaise	29
Agranulocytose	143	Trouble tendineux	145	Hyponatrémie	22
Neutropénie	141	Tendinite	122	Nécrose tubulaire rénale	17
Cytolyse hépatique	139	Rupture d'un tendon	117	Coma	16
DRESS	110	Arthralgie	113	Hématome	11
Eosinophilie	90	Etat confusionnel	108	Névralgie	10
Cholestase	79	Myalgie	97	Lymphopénie	10
Anémie	59	Prurit	96	Hyperkaliémie	10
Pancytopénie	56	Vomissement	65	Poids diminué	9
Fièvre	55	Urticaire	61	Détérioration générale de l'état de santé	9
Erythème	46	Diarrhée	58	Hémorragie gastro-intestinale	8
Leucopénie	44	Paresthésie	56	Purpura thrombocytopénique	8
Angioedème	42	Nausée	55	Détresse respiratoire	8
Hallucination	42	Douleur d'un tendon	50		
Purpura vasculaire	42	Asthénie	48		
Colite à Clostridium difficile	39	Choc anaphylactique	46		
INR augmenté	37	Convulsion	37		
Eruption cutanée toxique	36	Vertige	37		

	Hypotension	35	Céphalée	33		
	Insuffisance rénale	34	Extrémités douloureuses	33		
	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	33	Réaction anaphylactique	33		
			Rash prurigineux	29		
			Dyspnée	27		
			Dépression	26		
			Rash morbilliforme	25		
			Hypersensibilité	23		
Somme	22 (8,3%)	1796 (55%)	27 (27,3%)	1863 (81%)	14 (3,6%)	223 (26%)

Afin d'apprécier la cohérence des RCP des différentes fluoroquinolones à partir des termes attendus (effet classe ?), la figure 5 représente en moyenne les situations où l'effet indésirable attendu rapporté avec une molécule l'est également avec les autres fluoroquinolones. En dehors de la loméfloxacin, la plupart (en moyenne 84.5% des situations) des effets rapportés attendus pour une fluoroquinolone présente également une mention dans le RCP des autres fluoroquinolones.

Figure 5 : Pourcentage de concordance des RCP des différentes fluoroquinolones à partir des effets attendus correspondant aux cas graves rapportés dans la BNPV entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023 sous fluoroquinolones



L'identification de signaux de pharmacovigilance potentiels par molécule a été réalisée sur la base de l'analyse de la **DAS** à partir uniquement des effets indésirables inattendus (= non listés dans le RCP). Les tableaux 24 et 25 suivants résument les termes PT relatifs à un effet indésirable inattendu les plus fréquemment rapportés par molécule (dont l'occurrence excède 1% de l'occurrence totale).

Cependant, dans un nombre important de cas, le terme rapporté se rapproche d'un terme figurant dans le RCP, mais n'en est pas un synonyme explicite (exemple pour la ciprofloxacine : « colite à *Clostridium difficile* » non mentionnée mais « colite associée aux antibiotiques » mentionné).

Tableau 24 : Principaux termes rapportés (occurrence $\geq 1.5\%$ du compte total) à partir de la détection automatique du signal relative aux effets indésirables inattendus survenus sous ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine et moxifloxacine dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023

Ciprofloxacine			Lévofloxacine			Ofloxacine			Moxifloxacine		
Els (Ntotal = 65)	Ncas (Ntotal = 830)	IND EX	Els (Ntotal = 53)	Ncas (Ntotal = 458)	IND EX	Els (Ntotal = 60)	Ncas (Ntotal = 454)	IND EX	Els (Ntotal = 27)	Ncas (Ntotal = 177)	IND EX
Érythème	167	153 88	Purpura	55	100 39	DRESS	71	882 3	Malaise	44	174 08
Colite à C. difficile	70	273 8	Purpura vasculaire	39	924 8	Pancytopénie	61	149 66	Érythème	44	263 36
Purpura	54	104 65	Encéphalopathie	35	200 56	Encéphalopathie	25	414 53	Névrite optique	9	156 64
Dermatite exfoliatrice	45	959 7	Myoclonie	23	207 82	Hématurie	21	874 89	Gêne thoracique	8	511 01
Purpura vasculaire	38	968 7	Dermatite exfoliatrice	23	385 66	Lymphopénie	19	302 17	Bouche sèche	7	626 30
Encéphalopathie	35	200 70	PEAG	20	621 25	Désorientation	18	551 22	Mort subite	6	352 20
Myoclonie	30	129 52	Désorientation	19	521 78	Prothrombine diminuée	16	285 88	Pâleur	5	422 94
Colite pseudomembraneuse	29	581 8	Exfoliation cutanée	15	499 89	TP diminué	15	210 82	Dysphonie	5	474 31
Prothrombine diminuée	23	161 08	Lymphopénie	15	542 42	Purpura thrombocytopénique	11	325 58	Purpura vasculaire	5	735 99
Dermite bulleuse	22	555 31	Nécrose tubulaire rénale	14	255 13	Douleur oculaire	10	111 83	Collapsus circulatoire	4	752 32
TP diminué	18	165 16	Altération de la couleur dentaire	9	276 53	Hyperhémie oculaire	9	104 91	Mydriase	4	847 16
Exfoliation cutanée	18	330 92	Dermite exfoliative généralisée	9	342 25	Anomalie du comportement	9	821 16	Extrasystoles ventriculaires	3	606 18
Lymphopénie	18	357 39	Pétéchies	9	505 73	Dysphonie	8	843 68	Oedème généralisé	3	707 50
Lipase augmentée	15	247 47	Rash vésiculeux	9	530 50	Pétéchies	7	759 31	Purpura thrombocytopénique	3	785 61

Délire	14	352 97	Contractions musculaires involontaires	8	303 21	Névrалgie	7	777 95	Névrалgie	3	806 25
Rash pustuleux	14	693 28	Bicytopénie	8	445 09	Thrombocytose	7	813 74	Rash vésiculeux	3	815 13
Atteinte du foie mixte	13	445 67	Névrалgie	8	640 07	Nécrose tubulaire rénale	7	827 83	Atrophie de l'iris	2	339 81
Bulle	12	271 21	Mort cellulaire	8	642 73	Tuméfaction articulaire	6	434 22	Dépôts cornéens	2	465 07
Nécrose tubulaire rénale	12	323 01	Tuméfaction articulaire	7	353 90	Érythème pigmenté fixe	6	453 48	Mort apparente	2	508 53
Vasculite cutanée	11	455 18	Purpura thrombocytopénique	7	768 44	Hypoprothrombinémie	6	664 54	Flutter cardiaque	2	599 70
Névrалgie	9	517 84	Déchirure musculaire	6	242 22	Trouble des tubules rénaux	6	929 24	Dysphémie	2	702 01
Purpura de Henoch-Schönlein	8	290 30	Épanchement articulaire	6	244 42	Ténosynovite	5	321 89	Décollement de la rétine	2	709 91
Syndrome cérébelleux	8	501 13	Lymphohistiocytose hémophagocytaire	6	533 35	Candidose orale	5	406 45	Iridocyclite	2	732 97
Purpura thrombocytopénique	8	601 79	Photophobie	6	791 75	Purpura de Henoch-Schönlein	5	552 58	Hyperuricémie	2	788 44
			Dyspnée laryngée	5	375 70	Froides des extrémités	5	564 85	Éructation	2	795 31
			Encéphalopathie hépatique	5	519 76	Infection mycotique vulvovaginale	5	577 61	Rash scarlatiniforme	2	858 93
			Purpura de Henoch-Schönlein	5	568 56						
			Érythème pigmenté fixe	5	608 32						
			Chéilite	5	732 19						
Cu mul	24 (36.9%)	691 (83,3%)		29 (54.7%)	389 (84.9%)		26 (43.3%)	370 (81.5%)	26 (96.3%)	176 (99.4%)	

Tableau 25 : Principaux termes rapportés (occurrence $\geq 1\%$ du compte total) à partir de la détection automatique du signal relative aux effets indésirables inattendus survenus sous norfloxacine, loméfloxacine et délafloxacine dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023

Norfloxacine			Loméfloxacine			Délafloxacine		
Els (Ntotal = 1)5	Ncas (Ntotal = 76)	INDEX	Els (Ntotal = 13)	Ncas (Ntotal = 52)	INDEX	Els (Ntotal = 1)	Ncas (Ntotal = 1)	INDEX
Agranulocytose	14	69959	Tremblement	10	25473	Affections psychiatriques	1	93230
Oedèmes périphériques	10	86004	Malaise	13	31565			
Hématurie	9	45863	Brûlure thermique	3	40649			
PEAG	8	44353	Ténosynovite	2	47618			
Anomalie du comportement	5	48753	Sensation de suffocation	2	49906			
Désorientation	5	82035	Tachycardie	7	58758			
Purpura thrombocytopénique	4	52284	Défauts visuels	3	71216			
Délire	4	65968	Bouffée de chaleur	4	75404			
Déchirure musculaire	3	35415	Trouble de la parole	2	83000			
Purpura de Henoch-Schönlein	3	53752	Bouffée congestive	2	84854			
TP diminué	3	76851	Baisse de l'acuité visuelle	2	85938			
Daltonisme	2	49765	Porphyrie aiguë	1	94995			
Bursite	2	73627	Test de dégranulation des basophiles	1	94996			
Trouble de l'accommodation	2	82859						
Éternuement	2	88790						
Cumul	15 (100%)	76 (100%)	13 (100%)	52 (100%)		1 (100%)	1 (100%)	

jours après le début de l'antibiothérapie, le patient a présenté plusieurs épisodes de troubles de la conscience motivant la réalisation d'un EEG et d'une IRM cérébrale qui retrouvent une encéphalopathie [REDACTED]. L'évolution a été favorable à l'arrêt de la lévofloxacin uniquement (relayée par cotrimoxazole).

- (3) un état de mal épileptique
- (4) Deux cas d'hypertension intracrânienne incluant un cas d'hypertension intracrânienne avec œdème cérébral diffus 2 heures après la première prise de ciprofloxacine chez une femme de [REDACTED] ans

Deux cas d'atteintes oculaires ont fait l'objet d'une procédure de cas marquant, l'un concernait une panuvéite granulomateuse, et l'autre rapportait un « trou rétinien atrophique » sous lévofloxacin et prednisolone chez un patient de [REDACTED] ans aux antécédents de myopie et de presbytie. Toutefois, la présence d'une myopie et la chronologie courte n'étaient pas en faveur de l'imputabilité de la fluoroquinolone.

Deux atteintes hématologiques ont été rapportés comme cas marquant au sujet d'une agranulocytose et d'une pancytopénie.

Deux atteintes hépatiques cytolytiques :

- 1 hépatite fulminante chez un jeune garçon de [REDACTED] ans, 5.5 mois après l'instauration d'un traitement (en préparation magistrale) par lévofloxacin (effet attendu) et pyrazinamide pour une [REDACTED]
- 1 cas marquant rapportant un cluster (N=12) d'élévation des transaminases chez des patients ([REDACTED]) traités par l'association moxifloxacin + pyrazinamide (effet attendu)

Les autres cas marquants ont concerné :

- Un cas de polysensibilisation lors d'un traitement antituberculeux. Il est à noter que les réactions allergiques multiples lors de traitements antituberculeux sont connues et les réactions anaphylactiques sont déjà rapportées dans le RCP des fluoroquinolones.
- Un cas de fibrillation ventriculaire (arythmies ventriculaires dans le RCP de lévofloxacin, ofloxacine, ciprofloxacine et de la moxifloxacin).
- Un cas de rupture d'anévrisme de l'aorte concernant un homme de [REDACTED] ans aux antécédents de [REDACTED]. Cinq jours après le début d'un traitement par lévofloxacin 500 mg/j (pour une [REDACTED]), le patient est hospitalisé pour une [REDACTED] faisant découvrir un anévrisme de [REDACTED] (risque de rupture d'anévrisme de l'aorte rapporté dans le RCP des fluoroquinolones avec une mention spéciale en rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi précise : « les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant ou encore de valvulopathie cardiaque, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant »)
- Un cas de purpura vasculaire sous moxifloxacin (purpura vasculaire rapporté uniquement dans les RCP de l'ofloxacine, de la norfloxacine, de la moxifloxacin et de la ciprofloxacine, vascularite leucocytoclasique levofloxacin)
- Un pneumothorax gauche complet survenu chez un patient de [REDACTED] ans [REDACTED]. Cet effet est survenu 17 jours après l'arrêt d'une 2^{ème} cure de ciprofloxacine (500 mg 3 fois/jour) pendant 20 jours qui avait aussi été pris pendant 10 jours un mois avant (500 mg 2 fois/jour), soit au total 30 jours de ciprofloxacine pour une [REDACTED] (effet inattendu)

Trois cas d'erreurs médicamenteuses marquantes ont également été rapportés entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023. L'un concerne une erreur de voie d'administration de la ciprofloxacine non accompagnée d'effet indésirable. La seconde erreur marquante concerne une erreur de délivrance commise pour deux patients frères ayant la même prescription. Enfin, la troisième est en lien avec « la persistance de l'utilisation en médecine libérale des FQ dans des indications ne correspondant pas aux restrictions d'indication malgré les différentes communications ». Cette déclaration fait suite à un cas d'encéphalopathie (troubles délirants,

confusion, propos incohérents, tremblements) sous lévofloxacine à une posologie non adaptée à la fonction rénale de la patiente de ■ ans avec insuffisance rénale chronique.

Analyse des PSUSA :

Concernant l'analyse des PSUSA, les principaux points d'intérêt soulevés en vue du prochain PSUR par molécule sont détaillés ci-après :

Pour la ciprofloxacine, il est prévu de surveiller si de nouvelles données émergent concernant la posologie dans 3 sous-groupes de patients (population pédiatrique, patients en réanimation et patients atteints d'insuffisance rénale). A la suite d'un cas marquant français, une évaluation des mesures de réduction du risque concernant le risque d'hypertension intracrânienne doit être revu. Enfin, une analyse du risque potentiel d'arthropathie chez les enfants et les adolescents doit être réalisée.

Pour l'ofloxacine, les principales demandes concernent une analyse des atteintes artérielles autres que l'aorte ainsi que la poursuite de la surveillance des cas de DRESS.

Concernant la délaflaxacine, le PRAC demande la poursuite de la surveillance de tous les nouveaux effets indésirables.

Concernant la norfloxacine, il est prévu de surveiller les atteintes tendineuses ainsi que les principaux facteurs de risque associés. Il est également demandé que les atteintes artérielles autres que l'aorte soient analysées plus en détail, que les interactions médicamenteuses avec les sartans soient ajoutées dans le RCP, et que la surveillance des cas de PEAG et de rhabdomyolyse se poursuivent.

Concernant la moxifloxacine, il est demandé une surveillance spécifique de l'interaction potentielle avec les IEC dans les situations d'insuffisance rénale aiguë, des atteintes artérielles autres que l'aorte, des infarctus cérébraux « lacunaires », des encéphalopathies métaboliques et des risques de masquage des cas de tuberculose active par un traitement par moxifloxacine par voie systémique. Enfin, il est également prévu l'ajout des DRESS en 4.4 et 4.8 ainsi que des réactions de photosensibilisation et des érythèmes pigmentés fixes en 4.8.

d. Discussion des résultats

Relativement à leurs parts du marché (ventes totales entre 2017 et 2022), les fluoroquinolones ayant un taux de déclaration d'effets indésirables (uniquement ceux identifiés par la DAS) le plus élevé sont par ordre décroissant la moxifloxacine (avec en moyenne un ratio de 20.4 déclarations pour 10 000 UCD/boîtes vendues), la loméfloxacine (ratio = 4.5 déclarations pour 10 000 UCD/boîtes vendues), la lévofloxacine (ratio = 4.1 déclarations pour 10 000 UCD/boîtes vendues), la norfloxacine (ratio = 3.5 déclarations pour 10 000 UCD/boîtes vendues), la ciprofloxacine (ratio = 3.2 déclarations pour 10 000 UCD/boîtes vendues), l'ofloxacine (ratio = 2.5 déclarations pour 10 000 UCD/boîtes vendues) et la délaflaxacine (ratio = 1.5 déclarations pour 10 000 UCD/boîtes vendues).

A la lumière de ces résultats, les principaux effets indésirables inattendus concernent les **atteintes cutanées** (notamment les DRESS, les PEAG, les atteintes purpuriques, les « exfoliations cutanées », les atteintes pustuleuses, les atteintes bulleuses, les hyperpigmentations), les **vascularites**, les **encéphalopathies médicamenteuses (au vu du diagnostic essentiellement clinique de ces affections, de nombreuses notification avec syndrome confusionnel parfois des comas, hallucinations justifiant une analyse approfondie de ces cas)**, les **réductions du taux de prothrombine**, les **troubles visuels** les atteintes rétinienues et les **nécroses tubulaires aigues**. Ces effets, lorsqu'ils sont inattendus, justifieraient une analyse plus détaillée des cas afin d'évaluer leur pertinence clinique.

Certains autres effets nécessiteraient une analyse plus spécifique en vue d'harmoniser les RCP comme la caractérisation des **réactions d'hypersensibilité immédiates**, les **colites à *Clostridium difficile*** ainsi que les différentes **cytopénies**.

En effet, une grande hétérogénéité existe entre les RCP concernant la terminologie utilisée ainsi que leur classification. A titre d'exemple, dans le RCP de l'ofloxacine, les neutropénies ne sont pas inscrites en section 4.8 alors même que les agranulocytoses y figurent et qu'elles (i.e. neutropénies) sont mentionnées dans le RCP de la lévofloxacine (la forme lévogyre de l'ofloxacine).

Parmi les difficultés rencontrées dans le cadre de cette analyse, la plus importante a été la volumétrie des données à analyser dans un délai restreint ne permettant pas de réaliser une analyse qualitative détaillée des tableaux cliniques. Une autre difficulté majeure est l'interprétation du caractère attendu ou inattendu des termes rapportés. En effet, certains termes sont précisément inscrits dans les RCP, tandis que d'autres sont plus implicites. Pour ces derniers, l'interprétation dépend beaucoup du contexte médical et de la situation individuelle. Ces approximations et leurs interprétations sont d'autant plus difficiles dans les cas ayant été déclarés par un non professionnel de santé. Ainsi certains termes rapportés par des patients peuvent être trop généraux (troubles visuels) ou se rapporter à des pathologies différentes (picotement pouvant correspondre à un prurit ou à des paresthésies par exemple). L'association de certains termes en fonction de leur caractère attendu ou non a pu engendrer un biais dans la présentation finale des signaux quantitatifs, principalement pour les termes ayant été considérés comme discordants entre les RCP des différentes fluoroquinolones. Les principales limites de ces analyses résident dans la présence de probables facteurs confondants rendant l'interprétation de certains effets indésirables difficile. L'absence d'extraction détaillée ne permet pas d'analyser précisément la force du signal ainsi que sa pertinence clinique. Il est également difficile d'attribuer certains effets indésirables à l'ensemble de la classe en l'absence de cas notifiés pour certaines fluoroquinolones en raison probablement d'une faible exposition. En conséquence, l'analyse des effets indésirables faisant l'objet d'une discordance entre les différents RCP est limitée.

e. Conclusions

En conclusion, l'analyse des effets inattendus issus des cas graves met en évidence un certain nombre de signaux nouveaux mais également la nécessité d'harmoniser les RCP pour les effets indésirables très probablement en lien avec un 'effet classe'. A partir de cette analyse quantitative, les principaux effets indésirables qui nécessiteraient de faire l'objet d'une analyse qualitative concernent principalement les effets indésirables cutanés sévères comme les DRESS ou les PEAG, les encéphalopathies au sens large, les vascularites, les troubles visuels, les nécroses tubulaires rénales ainsi que les réductions du taux de prothrombine, lorsqu'ils sont inattendus en fonction de la fluoroquinolone concernée.

Une harmonisation concernant les différentes cytopénies, des colites à *Clostridium difficile* ainsi qu'une homogénéisation des réactions d'hypersensibilité immédiates (incluant les angio-oedèmes et termes assimilés) pourraient également être nécessaires.

6. Analyse spécifique des cas BNPV correspondant aux cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones

a. Méthodologie

L'ANSM a adressé aux rapporteurs le 05/01/2024, l'extraction BNPV effectuées par le pôle gestion du signal (tableur Excel complet et fiches denses correspondantes) des cas provenant de l'association de patients.

Il est à noter que sur les 171 cas d'EI envoyés par l'association, 115 ont fait l'objet d'une déclaration en PV. Parmi ces 115 cas, 91 cas sont retrouvés dans la BNPV et nous sont adressés par l'ANSM.

Ces 91 cas sont analysés dans la section suivante.

b. Présentation générale des cas notifiés dans la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

91 cas ont été transmis par l'ANSM déjà enregistrés dans la BNPV, dont 3 cas n'impliquant pas une fluoroquinolone (1 cas acide zoledronique, 1 cas prednisone 1 cas nivolumab), restent 88 cas analysés.

67 cas étaient graves (10 hospitalisations et 1 décès) et 21 cas non graves, intéressants 66 femmes et 22 hommes d'âge moyen 47.5 ans [±15.6]

10 déclarations sont issues de professionnels de santé, 78 déclarations sont issues de patients (21 seulement sont confirmées médicalement).

Les caractéristiques des cas sont détaillées dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Caractéristiques des cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023

		TOTAL
Nombre de cas totaux reçus		91 cas
Nombre de cas exclus de l'analyse		3 cas
Nombre de doublons		0 cas
Nombre de cas analysés		88 cas (67 cas graves et 21 cas non graves)
~ cas médicalement confirmé		78 cas NPS + 10 cas issus de PS
~ cas non médicalement confirmé		57 cas non PS non CM
• Nombre de cas de décès		1
• Nombre de cas ayant entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable		76 (25 cas d'invalidité)
Patient		
~ Age moyen ± écart type		47.5 ans [±15.6]
Groupe d'Age pertinent		
~ Sexe		
	Masculin	22
	Féminin	66

c. Analyse détaillée

Parmi ces 88 cas, 374 effets sont rapportés dont la répartition est la suivante :

Tableau 28: répartition des effets concernant les cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023

SOC	Nombre d'effets
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	135
Affections du système nerveux	74
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	36
Affections psychiatriques	33
Affections gastro-intestinales	27
Lésions, intoxications et complications d'interventions	13
Affections de l'oreille et du labyrinthe	13
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	11
Affections oculaires	11
Affections cardiaques	6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4
Investigations	2
Affections du système immunitaire	3
Affections du rein et des voies urinaires	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1
Affections endocriniennes	1
Affections vasculaires	1
Problèmes de produit	1

Evolution :

Rétabli ou en cours de rétablissement : 12 cas, Non rétabli 76 cas (25 cas d'invalidités)

1 cas de rechallenge positif de tendinite par fluoroquinolone administrée par voie auriculaire survenu à J2 non rétabli.

Tableau 29 : Répartition par indication des cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones entre le 01/01/2017 et le 30/09/2023

Diverticulite	2
Endométrite	1
Infection urinaire récidivante ou avec critère de gravité	19
Épididymite prostatite pyélonéphrite	11
Bronchite chronique	1
Pneumopathies	1
Infection post opératoire	1
Ostéite	1
Otites (Gouttes auriculaires)	4
Exacerbations aiguës de sinusite chronique	1
Syndrome grippal	2
Affection dentaire	1
Cystite infection urinaire simple	20
Gastroentérite	4
Salmonellose	1
Mal de gorge	1
Laryngite	1

Proctalgie	1	Non
Pancréatite	1	Oui (4.8)
Altération de la couleur de la langue	1	Non

Lésions, intoxications et complications d'interventions : 13 effets décrits :

Ces effets correspondent à des atteintes musculotendineuses (épicondylites épitrochléites (6), ruptures tendineuses (6), déchirures musculaires (1)).

Affections de l'oreille et du labyrinthe : 13 effets décrits

Tableau 32 : Affections de l'oreille et du labyrinthe

Effet	Nombre	RCP
Vertiges	8	Oui (4.8)
Acouphènes	5	Oui (4.8)

Affections oculaires : 11 effets décrits :

Tableau 33 : Affections oculaires

Effet	Nombre	RCP
Trouble visuel Trouble oculaire Gêne oculaire	4	Oui (4.8)
Vision trouble	3	Oui (4.8)
Diplopie	1	Oui (4.8)
Baisse de l'acuité visuelle	2	Non
Corps flottants oculaires	1	Non

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 11 effets décrits :

Tableau 34 : Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Effet	Nombre	RCP
Photosensibilité	5	Oui (4.8)
Rash	2	Oui (4.8)
Eruption cutanée toxique	1	Oui (4.8)
Sécheresse cutanée	1	Oui (4.8)
Prurit	1	Oui (4.8)

Affections cardiaques : 6 effets décrits :

Tableau 35 : Affections cardiaques

Effet	Nombre	RCP
Tachycardie	3	Oui (4.8)
Bradycardie	1	Non
Péricardite	1	Non
Palpitations	1	Oui (4.8)

Affections du rein et des voies urinaires : 2 Effets décrits

Tableau 36 : Affections du rein et des voies urinaires

Effet	Nombre	RCP
-------	--------	-----

Incontinence	1	Non
Insuffisance rénale	1	Oui (4.8)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 4 effets décrits :

Tableau 37 : Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Effet	Nombre	RCP
Dyspnée Essoufflement	3	Oui (4.8)
Trouble respiratoire	1	NA

Investigations : 2 effets décrits

Tableau 38 : Investigations

Effet	Nombre	RCP
Dépistage sanguin de drogues ou de médicaments positif	1	NA
Lipase augmentée	1	Oui (4.8)

Affections du système immunitaire : 3 effets décrits

Tableau 39 : Affections du système immunitaire

Effet	Nombre	RCP
Allergie alimentaire	1	NA
Choc anaphylactique	2	Oui (4.8)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : 1 effet décrit

Un cas d'hypoferritinémie non rapporté dans le RCP

Affections endocriniennes : 1 effet décrit

Un cas d'hypothyroïdie non rapporté dans le RCP

Affections vasculaires : 1 effet décrit

Un cas d'HTA non rapporté dans le RCP

Problèmes de produit : 1 effet décrit

d. Discussion des résultats et conclusions

Les effets rapportés correspondent à des notifications effectuées par le Portail des signalements. Ces déclarations rapportent dans la majorité des cas des symptômes variés pour une même déclaration et non confirmés médicalement, on ne relève pas de nouveau signal après analyse de ces cas.

7. Analyse des cas d'atteintes cardiaques de type atteintes des valves cardiaques/anévrisme/dissection artérielle

a. Méthodologie

La requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance a été réalisée à partir des termes sélectionnés par l'Europe dans le cadre du signal européen "Fluoroquinolones (Antibiotics for systemic and inhalation use) = heart valve regurgitation, cervical artery dissection, and aortic aneurysm and dissection". Heart valve regurgitation

In agreement with the Rapporteur's team, the EMA used the MedDRA HLGT Cardiac valve disorders for search Aortic aneurysm and dissection, and cervical artery dissection

"In agreement with the Rapporteur's team, the EMA used the MedDRA HLGT Aneurysms and artery dissections for search in EudraVigilance. Additionally, to search for cases which might be related to aneurysms and artery dissections and would not be included under the HLGT Aneurysms and artery dissections, following PTs were also used: Horner's syndrome, cerebral ischaemia, ischaemic cerebral infarction, transient ischaemic attack, and subarachnoid haemorrhage.

1. Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
2. Type des cas : Sans restriction ;
3. Date : Date de notification initiale depuis le 01/01/2017 au 30/09/2023 ;
4. Médicament (Substance) :
 - CHLORHYDRATE DE CIPROFLOXACINE ;
 - CIPROFLOXACINE% ;
 - LEVOFLOXACINE% ;
 - OFLOXACINE ;
 - NORFLOXACINE ;
 - CHLORHYDRATE DE MOXIFLOXACINE ;
 - MOXIFLOXACINE% ;
 - CHLORHYDRATE DE LOMEFLOXACINE ;
 - LOMEFLOXACINE% ;
 - DELAFLOXACINE MEGLUMINE ;
5. Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction ;
6. Gravité : Sans restriction ;
7. Population : Sans restriction ;
8. Effet(s) :
 - codé(s) en HLGT :
 - Anévrismes et dissections artérielles ;
 - Troubles des valves cardiaques ;
 - codé(s) en PT :
 - Accident ischémique transitoire ;
 - Hémorragie sous-arachnoïde ;
 - Infarctus cérébral ischémique ;
 - Ischémie cérébrale ;
 - Syndrome de Horner

b. Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

14 cas ont été identifiés à partir de la requête :

Trois cas n'ont pas été inclus la chronologie n'étant pas en faveur du rôle du médicament (survenue d'un anévrisme 8 ans après l'arrêt d'un traitement par fluoroquinolone, survenue d'une rupture d'anévrisme de l'artère communicante antérieure 15 ans après un traitement de 4 jours par ofloxacin, dissection aortique de l'aorte thoracique ascendante 7 mois après l'arrêt d'un traitement de 14 jours par ofloxacin).

Tableau 40 : Affections vasculaires

	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	14
Nombre de cas exclus de l'analyse	3
Nombre de doublons	0
Nombre de cas analysés	11
~ cas médicalement confirmé	11
~ cas non médicalement confirmé	0
• Nombre de cas de décès	1
• Nombre de cas ayant entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable	0
• Nombre d'EI graves	11
Patient	
~ Age moyen \pm écart type	62 \pm 11
~ Sexe	
<i>Masculin</i>	9
<i>Féminin</i>	2
<i>Inconnu</i>	0

c. Analyse détaillée

Il n'est pas rapporté de cas d'atteinte valvulaire lors de traitements par FQ sur la période d'étude.

Anévrisme de l'aorte : 5 cas

Tableau 41 : cas d'Anévrismes lors de traitements par FQ notifiés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

Sexe age	Trt	Indication	Facteurs de Risque	Durée traitement	Commentaires
M ■■■	levofloxacin	infection urinaires sur malformation de l'urètre	■■■■■	Trt 14 ans traitement discontinu	Anevrisme aorte abdominale
M ■■■	levofloxacin	prostatite	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	Trt 4 j	Rupture anevrisme aorte abdominale Décès
M ■■■	ciprofloxacine	orchiepidydimite	■■■	Trt 3 semaines	Anevrisme aorte abdominale thrombosé calcifié
F ■■■	ciprofloxacine	Infection urinaire	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	Trt 4 j	Hématome intramural aorte abdominale
M ■■■	ciprofloxacine prednisone	Sinusite chronique	■■■	Trt Plusieurs mois	Rupture anevrisme aorte abdominale

Dissection aortique : 7 cas

Tableau 42 : cas de dissections aortiques lors de traitements par FQ notifiés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023

Sexe age	Trt	Indication	Facteurs de Risque	Durée traitement	Commentaires
M ■■■	ciprofloxacine	suspicion d'infection urinaire	■■■■■ ■■■■■	Trt 4 j survenue 2 j après l'arrêt	Dissection tronc coeliaque avec mediolyse
M ■■■	ofloxacine	Infection urinaire	■■■■■ ■■■■■	Trt 10 j Survenue 1 mois après l'arrêt	Dissection artère mésentérique supérieure
F ■■■	ofloxacine	Infection du site opératoire hernie étranglée	■■■■■ ■■■■ ■■■■■	Trt 5 jours	Dissection tronc coeliaque
M ■■■	ofloxacine	Indication ophtalmologique?	■■■■■	Trt 7 jours Survenue 5 jours après l'arrêt	Dissection aortique Faux Anevrisme sur athérome
M ■■■	norfloxacine	Infections urinaires	■■■■■ ■■■■■	Trt 33 ans Depuis 10 ans en continu	Dissection aortique Cas peu informatif
M ■■■	levofloxacin rifampicine	endocardite	■■■■■	Trt 7 semaines	Dissection aorte abdominale

Au total on ne relève que 11 cas compatibles chronologiquement d'anévrisme (5 cas) ou de dissections aortiques (6 cas) lors de traitements par FQs notifiés et analysés sur la période de 2017 à 2023.

On retrouve des facteurs de risques associés dans l'ensemble des cas sauf un. Les durées de traitements sont longues dans 4 des 11 cas (7 semaines à plusieurs dizaines d'années).

Au vu des cas analysés et avec la réserve du très faible nombre de cas rapportés sur la période, le traitement par FQ pourrait intervenir comme un facteur aggravant sur la survenue d'anévrisme ou de dissection aortique.

Littérature :

On retrouve de nombreuses études épidémiologiques et méta analyses concernant l'évaluation du risque de survenue d'atteinte valvulaire cardiaque, d'anévrisme ou de dissection aortique en rapport avec les traitements par fluoroquinolones.

- Concernant les atteintes valvulaires (insuffisances mitrales et insuffisance aortique) :

Etminan et al. (2019) retrouve un risque augmentée après ajustement sur les facteurs confondants et en comparaison avec un traitement par amoxicilline uniquement dans le cadre d'une utilisation récente (moins de 30 jours) (RR ajusté : 1.47 [1.03-2.09]).

Strange et al. (2021) ne retrouve pas de différence de risque par rapport aux traitements par Pénicilline V (RR : 1.01 [0.95-1.09]). Ce risque n'est pas retrouvé quelle que soit la fenêtre d'exposition (1-30-90j).

De même pour **Dong et al. (2024)** en comparaison avec des traitements par Amoxicilline acide clavulanique (RR 1.01 [0.82-1.24]) ou céphalosporines (RR : 0.81 [0.7-1.11]).

- Concernant les anévrismes et dissections aortiques :

Daneman et al. (2015) retrouve un risque de survenue d'anevrisme aortique en considérant les patients comme leur propre témoins (période à risque dans les 30 jours suivants un traitement par fluoroquinolones en comparaison avec les autres périodes). (RR ajusté : 2.24 [2.02 - 2.49])

Newton et al. (2020) retrouve un risque de survenue d'anevrisme aortique augmenté dans les 90 jours en comparaison avec les autres antibiotiques (amoxicilline-clavulanate, azithromycine, cephalexine, clindamycine, et trimethoprime-sulfaméthoxazole). Concernant le risque d'anevrisme de l'aorte abdominale (RR : 1.31 [1.25-1.37]), des artères iliaques (RR : 1.60 [1.33-1.91]) et autres anévrismes abdominaux (RR : 1.58 [1.39-1.79]).

Garg et al. (2023) retrouve un risque de survenue d'anevrisme aortique augmenté en comparaison avec les macrolides (RR : 1.34 [1.17- 1.54]).

Gopalakrishnan et al. (2020) retrouve un risque augmenté d'anevrisme de l'aorte dans une cohorte de patient traité pour pneumopathie vs azithromycine (RR : 2.57 [1.36-4.86]) mais pas dans le cadre de traitement d'infections urinaires en comparaison avec Trimethoprime sulfaméthoxazole (RR : 0.99 [0.62-1.57]). Les auteurs concluent à une possibilité de biais d'indication ou de surveillance.

Maumus-Robert et al. (2019) dans une étude en case time control comparant l'exposition dans les 180 jours précédents à une fluoroquinolone vs amoxicilline retrouve un risque augmenté d'anevrisme rompu ou non ou de dissection aortique (RR à 30 jours : 1.53 [1.09-2.14]) (RR à 60 jours : 1.66 [1.23-2.25]) (RR 90 jours : 1.59 [1.19-2.11]).

Deux études basées sur des scores de propensions :

Pasternak et al. (2018) retrouve un risque augmenté d'anevrisme de l'aorte ou de dissection aortique dans les 60 jours suivant un traitement par fluoroquinolone avec des RR respectivement de 1.90 [1.22-2.96] pour les anévrismes et de 0.93 [0.38 - 2.29] concernant les dissections aortiques.

Lee et al. (2015) Après ajustement, retrouve un risque global augmenté de survenue d'anévrisme de l'aorte ou de dissection aortique (RR ajusté : 2.28 [1.67-3.13]). Ce risque est retrouvé bien qu'atténué concernant une utilisation passée (RR : 1.48 [1.18-1.86]). Le risque n'est pas retrouvé en cas d'utilisation actuelle (RR ajusté, 2.15 [0.97-4.60]).

Dong et al. (2020) ne retrouve pas d'augmentation de risque en comparaison avec un traitement par amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline-sulbactam (OR : 1.01 [0.82-1.24]) ou par céphalosporines à large spectre (OR : 0.88 [0.70-1.11]).

Brown et al. (2023) ne retrouve pas d'augmentation du risque d'hospitalisation pour anévrisme ou dissection aortique après ajustement en comparaison avec un traitement par Amoxicilline acide clavulanique (RR : 0.98 [0.82-1.118], céphalosporine (RR : 1.05 [0.87-1.27]) ou triméthoprime sulfaméthoxazole (RR : 0.89 [0.75-1.06]). De même pour (**Huh et al. 2023**) vs céphalosporine de 3^{ème} génération (RR : 0.75 [0.51-1.1])

Chen et al. (2023) a réalisé une étude en cross over pour comparer le risque d'événements aortiques (AA/AD) associé à l'utilisation de fluoroquinolone et d'amoxicilline entre la période de risque (de -60 jours à -1 jour) et une période de référence sélectionnée au hasard (-180 à -121 jours ; -240 à -181 jours et -300 à -241 jours). Par rapport à la période de référence sans utilisation de fluoroquinolone, l'utilisation de fluoroquinolone pendant la période de risque n'était pas associée à un risque plus élevé d'anévrisme aortique (OR 0,67 [0,11 -3,99]) ou de dissection aortique (OR 1,33 [0,30 - 5,96]) chez les patients atteints d'une maladie aortique congénitale ou du syndrome de Marfan.

Une possible explication de cet effet en conformité avec celle concernant les atteintes tendineuses provient de l'observation de l'augmentation des métalloprotéases de la matrice (MMP) et de la dégradation du collagène de type I dans le tendon avec la ciprofloxacine. L'augmentation d'activité des MMP 2 et 9 induisant un anévrisme de l'aorte chez la souris, favoriserait le développement d'un anévrisme de l'aorte chez l'homme [Mirault et al.(2020)].

Le Comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a évalué en 2020 l'ensemble des données disponibles sur les quinolones et le risque d'atteintes aortiques et valvulaires (régurgitation et insuffisance). Le PRAC conclut que les avertissements concernant les atteintes de l'aorte doivent être renforcés et qu'un avertissement doit être émis concernant un risque possible d'atteintes valvulaires.

RCP et Notice Ofloxacin Ciprofloxacine Moxifloxacine Norfloxacine 01/2024 (Base de données Publique des médicaments)

Le RCP des différentes FQs précise :

Dans la Rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Anévrisme aortique, dissection aortique, et régurgitation/insuffisance des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et de la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales), ainsi que des cas de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant ou encore de valvulopathie cardiaque, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant :

· À la fois à l'anévrisme aortique, à la dissection aortique, et à la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques (par exemple les troubles du tissu conjonctif tels que le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde) ou encore

- À l'anévrisme et à la dissection aortiques (par exemple les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes (maladie de Horton), l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- À la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques (par exemple l'endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Dans la Rubrique 4.8. Effets indésirables :

Affections vasculaires : Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones

Ce Risque a été rappelé dans une Mise en garde de 2018 par l'ANSM : Une lettre aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication

Analyse de la publication Fluoroquinolones do not provide added risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study Ellenardóttir et al.

Les auteurs ont réalisé une étude cas-témoins imbriquée dans une cohorte nationale de patients sur une période comprise entre le 1 Juin 2001 et 31 décembre 2019, afin d'évaluer l'association entre arrêts cardiaques survenus en dehors de l'hôpital (ACHH) et prise de FQ en comparaison avec la prise d'amoxicilline. Il n'a pas été retrouvé dans cette étude, incluant 46 578 cas d'ACHH, d'augmentation significative du risque en rapport avec l'utilisation de FQ par rapport à l'amoxicilline. Ces résultats sont à considérer dans la mesure où les utilisateurs des FQ étant plus âgés et présentaient plus de comorbidité que les utilisateurs d'amoxicilline. Cette absence d'association était retrouvée chez les hommes et les femmes, dans toutes les catégories d'âge et en présence ou non d'antécédents cardiovasculaires. Il est à noter que Les ACHH sont principalement en rapport avec des arythmies cardiaques qui sont des effets indésirables connus de la classe des fluoroquinolones.

d. Conclusion

Les cas analysés sur la période et la Publication citée n'apportent pas d'élément supplémentaire par rapport à ce qui est connu et aux Précautions d'emploi déjà présente dans le RCP du produit.

Au vu des données existantes et de l'ensemble des éléments retenus, Il n'est pas proposé d'action complémentaire concernant les anévrismes artériels, les dissections aortiques et les atteintes valvulaires

e. Références

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. 2019 Sep 17;74(11):1444-1450.

Strange JE, Holt A, Blanche P, Gislason G, Torp-Pedersen C, Christensen DM, Hansen ML, Lamberts M, Schou M, Olesen JB, Fosbøl EL, Køber L, Rasmussen PV. Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation: a nationwide nested case-control study. *Eur Heart J*. 2021 Aug 7;42(30):2899-2908.

Dong YH, Wang JL, Chang CH, Lin JW, Chen YA, Chen CY, Toh S. Association Between Use of Fluoroquinolones and Risk of Mitral or Aortic Valve Regurgitation: A Nationwide Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Jan;115(1):147-157.

Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of fluoroquinolone use with short-term risk of development of aortic aneurysm. *JAMA Surg* 2021;156:264–272.

Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e010077.

Garg M, Venugopalan V, Vouri SM, Diaby V, Iovine NM, Park H. Oral fluoroquinolones and risk of aortic aneurysm or dissection: A nationwide population-based propensity score-matched cohort study. *Pharmacotherapy*. 2023 Sep;43(9):883-893.

Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med* 2020;180:1596–1605.

Dong YH, Chang CH, Wang JL, Wu LC, Lin JW, Toh S. Association of infections and use of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med* 2020;180:1587–1595.

Maurus-Robert, S, Bérard, X, Mansiaux, Y. et al. Short-Term Risk of Aortoiliac Aneurysm or Dissection Associated With Fluoroquinolone Use. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb, 73 (7) 875–877.

Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018;360:k678.

Lee CC, Lee MTG, Chen YS, Lee SH, Chen SC, Chang SC. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 2015;175:1839–1847.

Chen SW, Lin CP, Chan YH et al. Fluoroquinolones and Risk of Aortic Aneurysm or Dissection in Patients With Congenital Aortic Disease and Marfan Syndrome. *Circulation Journal* 2023 Volume 87 Issue 9 Pages 1164-1172

T. Mirault, Fluoroquinolones et risque vasculaire, *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, Volume 45, Supplement, 2020, Page S36,

Ellenardóttir V, Coronel R, Folke F, Halili A, Arulmurugananthavadivel A, Parveen S, Andersen MP, Schou M, Torp-Pedersen C, Gislason G, Eroglu TE. Fluoroquinolones do not provide added risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *Open Heart*. 2024 Jan 12;11(1):e002520. doi: 10.1136/openhrt-2023-002520. PMID: 38216172; PMCID: PMC10806456.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf. DHPC « Antibiotiques de type fluoroquinolone systémiques et inhalées – risque de régurgitation / insuffisance valvulaire cardiaque »

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/fluroquinolones-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-de-survenue-danevrisme-et-de-dissection-aortique>

VI Discussion et conclusions générale :

Le premier objectif de ce rapport consistait en une analyse qualitative des effets indésirables relatifs aux neuropathies périphériques et aux troubles musculosquelettiques, prenant en compte le caractère potentiellement irréversible de ces atteintes.

A l'issue de cette analyse, concernant les neuropathies périphériques, 101 cas ont été analysés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023.

Les points à souligner en rapport avec cette analyse sont la part importante d'indications hors de l'AMM, le délai de survenue court de l'atteinte neurologique, la persistance des symptômes après l'arrêt du traitement, la présence en parallèle de neuropathies sensitivomotrices axonales, d'atteintes des petites fibres. Il est à noter enfin la difficulté d'évaluation de nombreux cas incluant en majorité des déclarations de patients pour lesquels on ne dispose que de données symptomatiques en l'absence de données d'examen clinique ou d'examen complémentaire. Cette analyse n'apporte pas de donnée supplémentaire concernant la caractérisation des

atteintes neurologiques ou leur physiopathologie par rapport au rapport du PRAC de 2018. Il n'est pas proposé d'action complémentaire en termes de modification du RCP ou de la notice. Il n'est pas proposé d'action complémentaire concernant les neuropathies périphériques, le RCP du produit et la notice étant suffisamment détaillés concernant les neuropathies périphériques et leur caractère persistant, invalidant et potentiellement permanent.

Concernant les atteintes musculosquelettiques, aucun nouveau signal n'a été identifié à l'issue de l'analyse des 611 cas d'atteintes musculosquelettiques rapportés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023. Bien que les indications retrouvées soient majoritairement conformes à l'AMM, une proportion non négligeable de ces cas de pharmacovigilance est survenue dans une situation 'hors AMM' (environ 1/3 des cas) ou de façon insuffisamment documentée pour permettre cette analyse (16.7% des cas). En effet, au cours de cette expertise, une attention particulière a été portée sur les situations où l'AMM n'a pas été scrupuleusement respectée. Néanmoins, la méthodologie et l'objectif de ce travail ne permettent pas de discuter plus précisément ces situations, dont l'identification s'est basée sur les mentions des RCP et dont les éléments d'anamnèse ne permettent pas toujours d'apprécier le caractère approprié ou pas de la prescription au regard des recommandations de sociétés savantes en vigueur au moment de la prescription.

Les atteintes musculo-squelettiques surviennent aussi bien en cours de traitement qu'après leur arrêt avec une persistance possible de ces atteintes à distance (parfois plusieurs années) de l'arrêt du traitement. Il est à noter que de rares cas sont rapportés avec des formulations intra-oculaires et auriculaires. Sur un plan mécanistique, les hypothèses émises, reposant sur des anomalies de régénération tissulaire ainsi que de la réparation des cellules endommagées, ne permettent pas d'expliquer précisément les modalités d'apparition des atteintes notamment tendineuses et leur survenue précoce. En revanche, les mécanismes proposés, associées à la faible vascularisation des insertions musculaires pourraient expliquer la persistance à long terme de ces atteintes. Les actions complémentaires proposées incluent : une harmonisation des mentions du RCP des différentes fluoroquinolones concernant les atteintes des insertions de façon générale, les crampes et fasciculations, les fatigues musculaires et les atteintes articulaires. Il est proposé par ailleurs la réalisation d'étude cas/non cas et/ou épidémiologique plus approfondies afin de préciser les facteurs de risque, les conditions de survenue (au repos, au cours de l'effort...) et les évolutions des atteintes musculo-squelettiques.

Le deuxième objectif de ce rapport consistait en une analyse sur le plan quantitatif en se focalisant particulièrement sur les effets inattendus.

Cette analyse concernait :

Les effets indésirables graves inattendus issus des cas Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

Les effets indésirables attendus mais « peu caractérisés » dans les RCP,

Les cas issus de la BNPV correspondant aux cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones.

Il est à noter que :

- La volumétrie des données à analyser dans un délai restreint ne permettait pas de réaliser une analyse qualitative détaillée des tableaux cliniques concernant ces effets.
- L'interprétation du caractère attendu ou inattendu des effets indésirables rapportés est complexe. En effet, certains effets indésirables sont inscrits précisément dans les RCP, d'autres ne le sont pas ou correspondent à des manifestations cliniques d'une pathologie ou d'un syndrome rapporté comme tel dans le RCP d'une autre quinolone. Par ailleurs, il apparaît difficile d'interpréter le caractère inattendu d'un effet indésirable extrait du contexte clinique, de la situation individuelle et de la présence de médicaments co-suspects pour lesquels l'imputabilité est plus probable. Par ailleurs, concernant les déclarations effectuées par des patients les termes employés pouvant être inappropriés, trop généraux (troubles visuels) ou orientant vers des pathologies différentes.

Considérant ces limites :

Les principaux effets indésirables qui nécessiteraient de faire l'objet d'une analyse plus approfondie afin d'évaluer la pertinence sur le plan clinique, concernent : les effets indésirables cutanés sévères (DRESS, atteintes purpuriques, « exfoliations cutanées », les atteintes pustuleuses et PEAG en particulier, atteintes bulleuses, hyperpigmentations), les encéphalopathies médicamenteuses, les diminutions du TP, les atteintes rétinienues, les nécroses tubulaires aiguës.

Certains effets nécessiteraient une analyse spécifique en vue d'harmoniser les RCP des différentes fluoroquinolones : les réactions d'hypersensibilité immédiates, les colites à *Clostridium difficile*, les vascularites ainsi que les différentes cytopénies.