



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

DOUBLE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 50
163836



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Marie-Pierre BRUNHES

le 9 mai 2003

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES FLUOROQUINOLONES

CHEZ LES SUJETS ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur	F. PAILLE		Président
M. le Professeur	P. CANTON	}	
M. le Professeur	F. PENIN	}	Juges
M. le Docteur	P. TRECHOT	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 216443 4





THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Marie-Pierre BRUNHES

le 9 mai 2003

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES FLUOROQUINOLONES

CHEZ LES SUJETS ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur	F. PAILLE		Président
M. le Professeur	P. CANTON	}	
M. le Professeur	F. PENIN	}	Juges
M. le Docteur	P. TRECHOT	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEMSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ
Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Au Professeur François PAILLE

Professeur de thérapeutique (option clinique).

Cher Maître, Président du jury et Directeur de thèse,

Merci de m'avoir si savamment guidé tout au long de ce travail, et de l'avoir éclairé de vos multiples compétences.

Je vous remercie du très grand honneur que vous me faites en ayant accepté de diriger ce travail, et de présider ce jury de thèse.

Au Professeur Philippe CANTON,

Professeur de maladies infectieuses et tropicales,

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques.

Cher Maître et Professeur,

Vos multiples compétences, votre grande connaissance des réalités de terrain, et l'énergie que vous déployez afin d'améliorer les conditions d'exercice, font de vous un homme précieux pour nous, médecins généralistes.

Pour toutes ces raisons, et pour bien d'autres encore, je vous remercie d'honorer de votre présence ce jury de thèse.

Au Professeur Francis PENIN,

Professeur de médecine interne.

Cher Maître et Professeur,

Merci pour vos nombreux enseignements en matière de médecine interne et de gériatrie dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus universitaire, merci pour votre disponibilité. Je suis extrêmement honorée de votre présence parmi ce jury, et vous en suis infiniment reconnaissante.

Au docteur Philippe TRECHOT,

Praticien hospitalier dans le service de pharmacologie clinique.

Cher docteur,

Je tiens à vous remercier pour vos encouragements, votre grande disponibilité, ainsi que pour votre aide précieuse et efficace. Vos conseils et vos nombreuses compétences ont accompagné ce travail de bout en bout, je vous en suis infiniment reconnaissante. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et de l'honorer de votre présence.

À toi Patrice,

merci pour ton soutien inconditionnel, pour avoir rendu toutes les aventures possibles simultanément, et pour tous ces sentiments partagés profondément.

À vous Louise et Alice,

les deux petites « merveilles », toutes deux source de sérénité et en grande partie responsables de mon bonheur.

À mes parents,

Pour leur aide et leur soutien. Merci de m'avoir donné les moyens de faire les études auxquelles j'aspirais.

À mes sœurs, frère, beau-frère, filleul et nièce,

Pour leur aide, leur soutien et leur disponibilité. Merci très particulièrement à toi, Blandine.

À ma marraine,

Pour toutes ces richesses et ces moments partagés qui ont accompagné ma jeunesse.

À mes amis les plus proches, qui sauront se reconnaître.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p17-18
--------------------	--------

<u>PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE</u>	p 19-76
---	---------

A. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DES FONCTIONS DE L'ORGANISME LORS DU VIEILLISSEMENT :	p19-23
--	--------

I. ABSORPTION.....	p 20
II. DISTRIBUTION	p 21
III. MÉTABOLISME.....	p 21
IV. ÉLIMINATION	p 22

B. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES DES FLUOROQUINOLONES :	p 24-46
--	---------

I. HISTORIQUE	p 24
II. PHARMACOCINÉTIQUE DES FLUOROQUINOLONES	p 27
III. PHARMACOCINÉTIQUE DES FLUOROQUINOLONES DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES :	p 35
1. Altération des fonctions hépatique et rénale	p 35
2. Pharmacocinétique des fluoroquinolones chez les sujets âgés---	p 39
3. Fluoroquinolones et interactions médicamenteuses.....	p 45

C. TOLÉRANCE ET EFFETS INDÉSIRABLES DES FLUOROQUINOLONES :	p 47-76
---	---------

I. PROFIL DE TOXICITÉ DES FLUOROQUINOLONES DANS LA POPULATION GÉNÉRALE :	p 47-63
1. Relation structure-effets indésirables	p 47
2. Profil de toxicité	p 49
3. Incidence des effets indésirables	p 54
4. Cas particulier des patients neutropéniques	p 63

II. PROFIL DE TOXICITÉ DES FLUOROQUINOLONES DANS LA
POPULATION AGÉE : p 64-76

1. La norfloxacin	p 64
2. La péfloxacin	p 65
3. La ciprofloxacin	p 67
4. L'ofloxacin	p 72
5. L'énoxacin	p 74
6. La loméfloxacin	p 74
7. La lévofloxacin	p 76
8. La moxifloxacin	p 76

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE PROSPECTIVE p 77-91

I. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	p 77
II. RÉSULTATS	p 78
III. LES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES :	p 80
1. Notion d'informativité	p 80
2. Calcul de l'imputabilité	p 80
3. Description des cas	p 83
4. Analyse des cas	p 90

**TROISIÈME PARTIE : LES DONNÉES DU CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE** p 92-119

I. RÉSULTATS :	p 93
1. La norfloxacin	p 93
2. La péfloxacin	p 97
3. La ciprofloxacin	p 101
4. L'ofloxacin	p 106
5. La loméfloxacin	p 111
6. La lévofloxacin	p 113
II. CONCLUSIONS	p 116

QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION ----- p 121-148

I. LES PATIENTS ÂGÉS PAR RAPPORT AUX PATIENTS PLUS JEUNES : -- p 121

1. Les variations pharmacocinétiques ----- p 121
2. Profil de tolérance ----- p 123

II. LES PATIENTS ÂGÉS PAR RAPPORT À CHACUNE DES FLUOROQUINOLONES : p124-135

1. La norfloxacin ----- p124
2. La péfloxacin ----- p125
3. La ciprofloxacine ----- p127
4. L'ofloxacine ----- p129
5. L'énoxacin ----- p130
6. La loméfloxacin ----- p131
7. La lévofloxacine ----- p133
8. La moxifloxacine ----- p134

III. PROFIL DE TOXICITÉ ET PATIENTS À RISQUE : ----- p136-142

1. Toxicité digestive ----- p136
2. Toxicité neurologique ----- p137
3. Toxicité cutanée ----- p138
4. Toxicité musculo-squelettique ----- p139
5. Toxicité hématologique ----- p140
6. Toxicité néphrologique ----- p141
7. Les autres toxicités ----- p142

IV. LES CAS OBSERVÉS DANS LE SERVICE DE GÉRIATRIE ----- p143

V. CONCLUSIONS -----p144-148

BIBLIOGRAPHIE ----- p149-159

ANNEXES----- p160-162

INTRODUCTION :

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, une personne est dite âgée lorsqu'elle atteint l'âge de 65 ans.

Ces personnes constituent une population de patients à part, consommant souvent plus de médicaments que les sujets plus jeunes. En effet, les patients de plus de 70 ans prennent, en moyenne, 4 à 5 médicaments par jour. En règle générale, un effet indésirable survient chez 4% des patients prenant 5 médicaments par jour, chez 10% des patients prenant entre 6 et 10 médicaments par jour, chez 28% des patients prenant 11 à 15 médicaments par jour et, chez 54% des patients prenant plus de 16 médicaments (136). Mais bien d'autres raisons peuvent expliquer une fréquence plus élevée d'effets indésirables médicamenteux dans cette population, par exemple un nombre plus élevé de co-morbidités souvent plus graves.

Par ailleurs, les sujets âgés sont soumis à des phénomènes de vieillissement physiologique qui modifient les différentes fonctions de l'organisme. Ces modifications peuvent influencer les propriétés pharmacocinétiques des médicaments, à savoir leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur élimination.

Au sein d'une même classe d'antibiotique, ici les fluoroquinolones, les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier d'un principe actif à un autre. Ces paramètres sont influencés, de manière conséquente, par le vieillissement physiologique de la fonction rénale et des autres fonctions de l'organisme. Cependant, ces paramètres se modifient davantage en présence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, et par la co-administration de certains médicaments.

La tolérance et les effets indésirables des fluoroquinolones ont largement été étudiés dans la population générale, et ses effets de classe sont maintenant bien connus. Une relation entre les différentes structures biochimiques des fluoroquinolones et certains types d'effet indésirable a pu être mise en évidence. Les profils de toxicité peuvent donc varier d'une fluoroquinolone à une autre.

Les données de la littérature concernant la tolérance et les effets indésirables des fluoroquinolones chez le sujet âgé sont beaucoup plus rares. Elles permettent, toutefois, de mettre en évidence des particularités chez les sujets âgés.

Parallèlement, deux types de travaux ont été menés. Tout d'abord, une étude prospective était réalisée sur une période de 6 mois au Centre-Hospitalo-Universitaire de Nancy, dans le service de gériatrie du Professeur PAILLE. Cette étude avait pour objectif :

- de suivre tous les patients, âgés de 65 ans et plus, traités par une ou plusieurs fluoroquinolones,
- de détecter tous les effets indésirables ayant pu être induits par ces médicaments, et d'en analyser les circonstances de survenue.

La seconde étude était une analyse des données concernant toutes les déclarations spontanées d'effet indésirable ayant pu être induit par une fluoroquinolone et adressées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002. Les déclarations spontanées d'effet indésirable étaient-elles plus fréquentes ou plus graves chez les patients plus âgés ? Les profils de toxicité apparaissent-ils différents selon le type de fluoroquinolone administré ?

D'après ces trois sources de données, des différences ont été retrouvées entre les sujets de 65 ans et plus, et les sujets plus jeunes. Ces différences varient d'une fluoroquinolone à l'autre, et sont surtout évidentes pour certains types d'effet indésirables. Des profils de patients à risque ont pu être déterminés concernant certains effets indésirables.

L'ensemble de ce travail concerne uniquement les fluoroquinolones présentes sur le marché français au 1^{er} janvier 2003, à savoir la norfloxacin (Noroxine®), la péfloxacin (Peflacine®), la ciprofloxacin (Ciflox®), l'ofloxacin (Oflocet®), l'énoxacin (Enoxor®), la loméfloxacin (Logiflox®), la lévofloxacin (Tavanic®), et la moxifloxacin (Izilox®).

PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DES FONCTIONS DE L'ORGANISME LORS DU VIEILLISSEMENT :

« le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifie la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr . Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs des maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës. »(136).

A âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un individu à l'autre, c'est ce que l'on appelle le vieillissement interindividuel. En effet, tous les organismes humains sont soumis à des phénomènes de vieillissement qui modifient leurs diverses fonctions. Par exemple, la diminution de la vitesse de filtration glomérulaire avec l'âge est un fait bien établi, mais corréler cette diminution avec l'âge reste quelque peu hasardeux.

En fait, tout le monde ne commence pas à vieillir au même âge et tout le monde ne vieillit pas au même rythme. Les différences s'accroissent encore s'il on compare une personne de 68 ans, active sans pathologie ni traitement, à une personne de 85 ans présentant une polypathologie grave avec de multiples traitements. La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité.

I. ABSORPTION :

Le vieillissement s'accompagne d'un ralentissement du flux salivaire, d'une réduction de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et d'une hypochlorydie, se traduisant par l'élévation du pH gastrique. Ce phénomène pourrait modifier le degré d'ionisation de certains médicaments et pourrait gêner leur dissolution (67).

De plus, le temps nécessaire à la vidange gastrique s'allonge du fait de la diminution du péristaltisme, et le nombre de cellules absorbantes fonctionnelles est également réduit chez le sujet âgé (12).

Par ailleurs, la réduction du flux sanguin splanchnique et portal observée chez les sujets âgés peut affecter la fraction du médicament métabolisé lors du premier passage hépatique.

Les médicaments liposolubles subissent un important effet de premier passage hépatique et sa réduction au cours du vieillissement permet une augmentation de leur biodisponibilité. Ces médicaments liposolubles bénéficient également d'un pH gastrique élevé et d'un ralentissement de la vidange gastrique.

Ainsi, l'absorption de ces médicaments est inchangée, voire augmentée chez les sujets âgés, comme cela est observé avec la ciprofloxacine (67).

Johnson (67) a étudié l'absorption gastro-intestinale du D-Xylose en fonction de l'âge chez les sujets sains de sexe masculin. Le D-Xylose est passivement absorbé et pourrait servir de modèle pour les médicaments hydrosolubles. La vitesse, le taux d'absorption et la biodisponibilité orale absolue du D-Xylose n'étaient pas diminués chez les sujets âgés.

II. DISTRIBUTION :

La fraction du poids corporel total composée d'adipocytes augmente avec l'âge (et peut augmenter de 18 à 36% chez l'homme et de 33 à 48% chez la femme), augmentant le risque d'accumulation et de relargage prolongé pour les médicaments liposolubles.

De plus, la diminution de l'eau totale (10 à 15%), de l'eau intra-cellulaire, et la diminution du débit cardiaque (jusqu'à 10% entre 30 et 80 ans) avec l'âge influence les volumes de distribution des médicaments.

Il en résulte que les médicaments hydrosolubles, distribués principalement dans l'eau corporelle et la masse maigre, peuvent être exposés à des volumes de distribution plus faible chez le sujet âgé, et donc à des taux sériques plus élevés. Inversement, les médicaments liposolubles ont un volume de distribution plus important chez le sujet âgé. Les femmes devraient être plus affectées que les hommes (67).

La diminution de l'albuminémie et l'augmentation de l'alpha 1 acide glycoprotéine plasmatique avec l'âge, toutes deux protéines de transport des médicaments, peuvent plus ou moins affecter, selon la nature de la protéine à laquelle le médicament est lié et selon l'importance de sa liaison aux protéines, le transport des médicaments dans le sang et vers les tissus (67). De plus, les patients âgés sont souvent dénutris. Pour les médicaments fortement liés aux protéines, une hypoalbuminémie marquée peut augmenter leur fraction libre et donc, l'activité thérapeutique.

III. MÉTABOLISME :

Le vieillissement est associé à une réduction de la masse et du débit sanguin hépatique (diminué d'environ 40% entre 25 et 75 ans), et à une diminution de la métabolisation des médicaments empruntant cette voie d'élimination (67).

Les biotransformations hépatiques des médicaments font intervenir des réactions de phase I (oxydation, réduction, déméthylation, hydrolyse), et des réactions de phase II (glucurono et sulfoconjugaison, méthylation, acétylation).

Les activités enzymatiques de conjugaison sont peu affectées par l'âge chez l'animal et probablement aussi chez l'homme. Au contraire, les activités enzymatiques de biotransformation lors de la phase I sont affaiblies au cours du vieillissement, expliquant la diminution de la clairance hépatique de beaucoup de médicaments chez les sujets âgés (136).

Les inhibiteurs enzymatiques voient une potentialisation de leurs effets, comme observée avec la cimétidine (67). Toutefois, l'état de la fonction hépatique est difficile à apprécier par manque de marqueur simple.

Par ailleurs, l'arrêt de l'activité physique et, a fortiori, l'immobilisation au lit sont des facteurs au moins aussi importants de réduction du flux sanguin hépatique que le vieillissement physiologique, et la quantité d'enzymes hépatiques diminue beaucoup plus sous l'effet de la dénutrition, d'un syndrome inflammatoire ou d'une polymédication que du seul fait du vieillissement. Le tabagisme influence aussi la quantité de médicament métabolisé (67).

En pratique, la notion de « vieillissement hépatique » ne justifie pas, à elle seule, de modification posologique (100).

IV. ÉLIMINATION :

La taille des reins diminue de 30% entre 20 et 80 ans. La vitesse de filtration glomérulaire diminue de 30 à 45% entre 30 et 90 ans, avec une accélération de la décroissance après 65 ans. La production de créatinine, produit final du métabolisme musculaire, et la masse musculaire diminuent avec l'âge à des taux comparables à la réduction de la vitesse de filtration glomérulaire. Ceci explique que la créatininémie reste normale dans les conditions normales du vieillissement (67).

L'équation de Cockcroft et Gault peut révéler une insuffisance rénale significative requérant un ajustement posologique.

Même si la clairance du iothalamate et la concentration sérique de la cystatine C sont des meilleurs marqueurs de la réduction de la vitesse de filtration glomérulaire (51), l'équation de Cockcroft reste un moyen simple d'évaluer la fonction rénale dans la pratique courante.

L'équation de Cockcroft est la suivante :

$$\text{Clcréat} = \frac{\text{F} \times \text{poids} \times (140 - \text{âge})}{\text{  r  atin  mie}}$$

où Clcréat est la clairance de la créatinine en mL /mn

F est un coefficient égal à 1 pour l'homme et 0,85 pour la femme

le poids est en kg

l'âge est en année

la créatinémie est en   mol/L.

Au cours du vieillissement, on observe une altération progressive des fonctions tubulaires rénales, et l'affaiblissement de la capacité à concentrer les urines (87). La sécrétion tubulaire rénale subit une diminution significative avec l'âge (environ 7% par décade) (67).

La diète faiblement protéinée des sujets âgés peut entraîner une alcalinisation des urines (67).

Cette altération globale de la fonction rénale peut être précipitée en cas d'insuffisance cardiaque congestive, de déshydratation, de pyélonéphrite, de néphropathie diabétique (67).

Le vieillissement de la fonction rénale participe, en grande partie, à l'allongement de la demi-vie d'élimination observé pour de nombreux médicaments.

B. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES FLUOROQUINOLONES

I. HISTORIQUE :

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse. La cible de ces composés est l'ADN gyrase bactérien, ou plus exactement sa sous-unité A (ou topoisomérase II), associée à une action sur la topoisomérase IV pour les composés les plus récents, inhibant la réplication de l'ADN.

Leur mise au point fut une conséquence directe d'une découverte fortuite à la fin des années 50. Les solvants de lavage utilisés pour la purification de la chloroquine possédaient une activité bactéricide due à la présence d'un produit de synthèse, la 7-chloroquinoline, qui donna naissance en 1962 au prototype des quinolones : l'acide nalidixique, suivi par l'acide oxolinique, la cinoxacine, l'acide pipémidique, l'acide piromidique et la fluméquine.

Leur spectre d'activité était étroit et leurs taux tissulaire et sérique faibles, limitant leur indication aux infections urinaires à entérobactéries. On parle alors de quinolones de première génération. Elles ont en commun une structure de base comportant deux cycles : pyridine (A) et aromatique (B) (138).

Un grand progrès eut lieu au début des années 80 avec l'introduction sur le cycle aromatique d'un atome de fluor en 6, on parle alors de fluoroquinolone, et l'introduction d'un groupe pipérazinique en 7 (131).

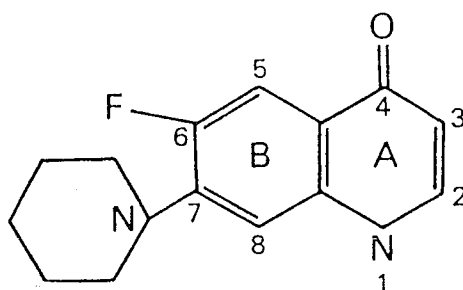


Fig. 1. Les fluoroquinolones. Structure.

Ces molécules ont un spectre antibactérien considérablement élargi comprenant les bacilles Gram négatifs à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* (la seule fluoroquinolone ayant une activité faiblement bactéricide sur ce germe étant la ciprofloxacine), certains bacilles Gram positifs tels que *staphylococcus aureus* et *epidermidis*, et les pathogènes du tractus gastro-intestinal tels que *salmonella*, *shigella*, *yersinia enterocolitica*, *campylobacter jejuni*, *vibrio*.

Leur atout supplémentaire est leur profil pharmacocinétique incluant une meilleure diffusion tissulaire, une demi-vie d'élimination plus longue, et une bonne absorption après administration orale. Ce sont les quinolones de deuxième génération qui englobent la norfloxacine, la péfloxacine, la ciprofloxacine, l'ofloxacine, l'énoxacine, la loméfloxacine.

Plus récemment, sont apparues les quinolones dites de troisième génération incluant la lévofloxacine (1), et la moxifloxacine. Leur spectre antibactérien est similaire à celui des quinolones de deuxième génération avec une activité antibactérienne améliorée contre les bacilles Gram positifs (*streptococcus pneumoniae* et *streptococcus viridans*, *staphylococcus aureus*).

Leur profil pharmacocinétique est caractérisé par un volume de distribution plus important avec des concentrations tissulaires dans beaucoup de tissus supérieures à celles observées dans le sérum, et une demi-vie plus longue permettant parfois une seule prise médicamenteuse par jour (119).

Les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité induite par une quinolone, une tendinopathie induite par une fluoroquinolone, chez les enfants et les adolescents en période de croissance, et chez les femmes enceintes et allaitantes.

Les indications, les contre-indications particulières, et les propriétés pharmacodynamiques des fluoroquinolones, présentes sur le marché français au 1^{er} janvier 2003, sont exposées dans le tableau I.

(1) La lévofloxacine est classée dans les quinolones de deuxième génération par certains auteurs.

Tableau I.- Indications, contre-indications particulières, et propriétés pharmacodynamiques (spectres d'activité) des fluoroquinolones présentes sur le marché français au 1^{er} janvier 2003.

fluoroquinolone	indications	contre-indications particulières	propriétés pharmacodynamiques
Noroxine® norfloxacin	cystite aiguë de la femme de moins de 65 ans, infections urinaires basse et haute de l'adulte, prostatite, urétrite et cervicite gonococciques non compliquées.	—	Staphylococcus méticilline-sensible, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia Coli,
Enoxor® énoxacin	cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans, infection urinaire basse non compliquée, prostatite, urétrite gonococcique non compliquée.	déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), épilepsie, patients traités par théophylline.	Klebsiella, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia.
Logiflox® loméfloxacin	cystite aiguë non compliquée de la femme âgée de moins de 65 ans.	—	
Peflacin® péfloxacin	traitement de relais des infections ostéo-articulaires, infections sévères à bacille Gram négatif et à staphylocoque définis comme sensibles dans leurs manifestations : - septicémiques - endocardiques - méningées - respiratoires - O.R.L. - urinaires et rénales - gynécologiques - ostéo-articulaires - cutanées - abdominales et hépatobiliaires.	déficit en G6PD, intolérance au gluten (amidon de blé dans la forme comprimée).	Staphylococcus méticilline-sensible, Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia Coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Legionella, Morganella morganii, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia, Salmonella, Shigella, Vibrio, Yersinia, Mobiluncus et Propionibacterium acnes.
Oflocet® Ofloxacin	Idem péfloxacin mais non indiquée dans les manifestations endocardiques et méningées. Indiquée également dans les sinusites chroniques, les surinfections d'otite chronique, en préopératoire des otites ostéitiques ou cholestéatomateuses.	déficit en G6PD, épilepsie.	
Ciflox® ciprofloxacine	Indiquée également dans le traitement de relais des otites malignes externes	—	Pseudomonas aeruginosa
Tavanic® lévofloxacine	sinusites aiguës, exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires.	déficit en G6PD, épilepsie.	Staphylococcus méticilline-sensible, Streptococcus agalactiae, milleri, mitis, pneumoniae, pyogènes (groupe A), Branhamella catarrhalis, Enterobacter cloacae, Escherichia Coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella, Chlamydia pneumoniae et psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila. Coxiella burnetii (Izilox®)
Izilox® moxifloxacine	sinusites aiguës, exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères.	allongement du QT congénital ou acquis, hypokaliémie, bradycardie, insuffisance cardiaque avec réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche, antécédent de troubles du rythme, insuffisances rénale et hépatique.	

II. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES DES FLUOROQUINOLONES :

Les fluoroquinolones sont, d'une manière générale, caractérisées par une bonne biodisponibilité après administration orale. L'absorption digestive qui se situe au niveau duodénal et jéjunale est rapide et plus ou moins complète. Elle semble un peu ralentie par l'alimentation mais celle-ci n'influence pas le taux d'absorption (61).

Les fluoroquinolones sont assez peu fixées aux protéines plasmatiques, ont un important volume de distribution et une bonne pénétration intracellulaire. Le volume total de distribution est un volume fictif égal à la somme des volumes de chaque compartiment. Il peut être évalué selon la formule : $V_d = D/C_{max}$, où V_d est le volume total de distribution en litres, D est la dose administrée en mg et C_{max} est la concentration plasmatique maximale en mg/L (100).

Les réactions impliquées dans le métabolisme hépatique des fluoroquinolones sont classées en deux phases. Les réactions de la phase I rendent les composés plus hydrosolubles mais n'ont aucun effet sur l'activité médicamenteuse. Alors que les réactions de la phase II transforment les médicaments en métabolites inactifs (96).

Elles subissent une biotransformation limitée et l'élimination est principalement rénale pour beaucoup d'entre elles, associée à une élimination extrarénale pour quelques unes (biliaire, hépatique et transintestinale).

L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Les demi-vies d'élimination sont variables d'un composé à l'autre, permettant une à deux prises médicamenteuses par jour. La demi-vie est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance diminue de moitié dans un système mono-compartmental (mais beaucoup de médicaments se distribuent dans des systèmes bi- ou pluri-compartmentaux et ont donc plusieurs demi-vies) (100).

Cependant chaque fluoroquinolone possède ses propres caractéristiques pharmacocinétiques, lesquelles doivent être prises en considération lorsque les patients traités souffrent d'altération de la fonction hépatique ou rénale, ou lorsque elles sont administrées dans des populations particulières telles que les patients âgés et les patients neutropéniques.

Les paramètres pharmacocinétiques de ces molécules sont résumés dans le tableau II.

a. La norfloxacin :

Elle subit un effet de premier passage hépatique.

Lors d'une étude menée par Edlund et ses associés avec administration de 200 mg de norfloxacin toutes les 12 heures pendant 7 jours, les C_{max} et le temps nécessaire pour les atteindre (T_{max}) étaient similaires, à l'état stable, à la C_{max} et au T_{max} observés après administration d'une dose unique (76).

Elle a une bonne diffusion prostatique et rénale (98).

La norfloxacin subit une biotransformation par l'intermédiaire d'un métabolisme hépatique partiellement dépendant du cytochrome P450 (137). Sept métabolites ont été identifiés dont l'oxo-norfloxacin (96).

Puisqu'il n'existe pas de forme parentérale de norfloxacin, il n'existe pas non plus de données sur la clairance totale (quantité de plasma totalement épurée de la substance en fonction du temps (en mL/mn)). La clairance rénale est de 18.1 L/h après administration orale de 400 mg. 30 à 40% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines et 28% dans les selles (76).

b. La péfloxacin :

Les taux d'équilibre sont atteints en 48 h (61). Un métabolisme de premier passage hépatique n'a pas été observé après administration orale de péfloxacin. La péfloxacin a une liposolubilité intermédiaire (96).

La péfloxacin a la meilleure diffusion méningée, sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien pouvant atteindre 86 % de sa concentration plasmatique après la cinquième perfusion. Elle a également une bonne pénétration dans les valves cardiaques, le myocarde, la prostate et le rein (137).

La péfloxacin subit la biotransformation la plus importante des fluoroquinolones, sa fraction métabolisée est supérieure à 60% (137).

Cinq métabolites ont été identifiés : il s'agit de la péfloxacin N-déméthylée (métabolite actif plus connu sous le nom de norfloxacin), de la péfloxacin N-oxydée (métabolite inactif), de l'oxo-norfloxacin et de l'oxo-péfloxacin (métabolites possédant une activité modérée), et de la péfloxacin glucuronide (métabolite inactif par définition) (96).

La voie d'élimination de la péfloxacin est principalement extra-rénale avec une clairance rénale représentant seulement 10 à 15% de la clairance totale (137). Après administration de doses multiples, la clairance totale diminue de manière statistiquement significative associée à une augmentation de la demi-vie d'élimination, suggérant un phénomène saturable de la clairance non rénale de la péfloxacin (76).

La voie d'élimination principale est l'excrétion biliaire. Il n'y a pas d'élimination fécale de la péfloxacin (76).

c. La ciprofloxacine :

La ciprofloxacine est moins bien absorbée parce qu'elle subit un effet de premier passage hépatique (131). De plus sa biodisponibilité diminue quand la posologie augmente, sans doute en raison d'une limitation de l'absorption digestive (137).

Après administration orale de 500 mg de ciprofloxacine, la C_{max} est de 1,51 à 2,77 mg/L atteinte en 71 à 92 minutes (76). Elle est de 6,3 mg/L après administration intraveineuse de 200 mg (98). L'administration de doses répétées entraîne une augmentation de la C_{max}. La ciprofloxacine est plutôt liposoluble.

La ciprofloxacine a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, l'os, le tissu rénal, le liquide péritonéal, dans la chambre antérieure de l'œil et dans l'humeur vitrée (13).

La ciprofloxacine est partiellement métabolisée, sa fraction métabolisée est de 50% (137). Elle subit différentes réactions d'oxydation par le système du cytochrome P450 pour former 4 métabolites retrouvés dans les urines. Quatre métabolites ont été identifiés dont l'oxo-ciprofloxacine (96).

L'élimination de la ciprofloxacine est principalement rénale, toutefois la clairance totale étant de 39.1 L/h et la clairance rénale de 21.4 L/h, il apparaît que la clairance extra-rénale est également importante (35 à 45% de la clairance totale). Après administration intraveineuse, 15% de la ciprofloxacine étaient retrouvées dans les selles (10% de ciprofloxacine sous forme inchangée et 5% sous forme de métabolites), et après administration orale 25 à 30% de la ciprofloxacine étaient retrouvés dans les selles, indiquant qu'il existe une élimination trans-intestinale et biliaire (76)(98).

Quelques études après administration orale de doses multiples ont montré un allongement de la demi-vie par rapport à une administration unique, possiblement due à la diminution de la clairance non rénale. Les études après administration intraveineuse (98) n'ont pas démontré de variation de la demi-vie.

d. L'ofloxacine :

Le plateau d'équilibre est atteint après 4 à 6 prises (98), avec une C_{max} 1,5 fois supérieure à celle obtenue après administration unique. L'ofloxacine est également disponible sous forme parentérale et les C_{max} étaient alors similaires à celles observées après administration orale. L'ofloxacine a une liposolubilité intermédiaire (137).

L'aire sous la courbe concentration plasmatique d'ofloxacine en fonction du temps est de 28 à 35 mg/L/h après administration orale. Elle est de 14,4 mg /L/h après administration intraveineuse (76). L'ofloxacine a une excellente diffusion prostatique, biliaire, pulmonaire, et dans les sécrétions bronchiques (98).

L'ofloxacine est peu métabolisée, sa fraction métabolisée est inférieure à 5%. Trois métabolites ont été identifiés : l'ofloxacine N-déméthylée (métabolite actif), l'ofloxacine glucuronide et l'ofloxacine N-oxydée (137)(96).

La voie d'élimination de l'ofloxacine est principalement rénale et la clairance rénale compte pour 80 à 90% de la clairance totale. La clairance extra-rénale représente moins de 20% de la clairance totale, elle est biliaire et 4% de la dose sont retrouvés dans les fèces (76).

e. L'énoxacine :

Les concentrations sériques augmentent lors d'administrations répétées et l'état stable est atteint en 48 h environ (98). L'excrétion urinaire d'oxo-énoxacine est similaire après administration intra-veineuse et administration orale, suggérant que l'énoxacine subit peu ou pas d'effet de premier passage hépatique (96).

Les concentrations d'énoxacine dans le parenchyme pulmonaire et le tissu prostatique sont supérieures aux concentrations sériques (61). Les concentrations urinaires d'énoxacine sont 10 à 100 fois supérieures aux concentrations sériques et restent élevées 24 heures après l'administration d'une dose unique (98).

L'énoxacine subit une biotransformation modérée avec une fraction métabolisée s'élevant de 16 à 20% (128). Cinq métabolites ont été identifiés. L'énoxacine est la fluoroquinolone qui a la production relative d'oxo-métabolite la plus élevée (96).

La voie d'élimination principale de l'énoxacine est rénale, sa clairance rénale représentant 60 à 70% de sa clairance totale. Sa clairance extra-rénale est donc non négligeable et 18% de la dose administrée sont retrouvés dans les selles (76).

Lorsque les doses sont répétées, la clairance totale diminue de 20 à 50% (137).

f. La loméfloxacin :

Les concentrations sériques augmentent lors d'administration de doses répétées et l'état stable est atteint au deuxième jour (82).

Les concentrations de loméfloxacin dans le parenchyme pulmonaire et le tissu prostatique sont supérieures aux concentrations sériques (61). Les concentrations urinaires de loméfloxacin sont environ cent fois supérieures aux concentrations sériques (82).

La loméfloxacin subit un métabolisme extrêmement limité, comparable à celui de l'ofloxacin. En effet, sa fraction métabolisée reste inférieure à 5% (96).

La voie d'élimination principale de la loméfloxacin est rénale avec une clairance rénale comptant pour 65% de la clairance totale (82). La majorité de la clairance non rénale de cette molécule est probablement l'élimination trans-intestinale puisqu'elle est faiblement métabolisée (114).

g. La lévofloxacin :

La lévofloxacin est la forme lévogyre du racémique ofloxacin. La C_{max} après administration d'une dose orale unique de 500 mg est de 5,9 mg/L, atteinte en un peu plus d'une heure. La C_{max} après administration orale de 500 mg toutes les 12 heures est, au moment du plateau d'équilibre, de 7,8 mg/L (71). La C_{max} après administration intraveineuse d'une dose de 500 mg est de 6,4 mg/L (97). Les taux d'équilibre sont atteints au troisième jour (66). La lévofloxacin est peu hydrosoluble.

Elle a une large diffusion cellulaire et intracellulaire avec des concentrations dans le parenchyme pulmonaire 2 à 5 fois supérieures aux concentrations plasmatiques (71).

La lévofloxacin subit elle aussi un métabolisme limité. 70 à 90% de la dose totale administrée oralement sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée (97). La lévofloxacin est stéréo-chimiquement stable, non transformée en son isomère actif la D-ofloxacin dans le plasma et les urines (129). Deux métabolites ont été identifiés dans les urines (66).

La voie d'élimination de la lévofloxacin est presque exclusivement rénale. La clairance totale est de 8.5 L/h /1.73 cm² et la clairance rénale est de 7.14 L/h/1.73 cm², suggérant une clairance extra-rénale faible. Seulement 2% de la dose de lévofloxacin administrée sont retrouvés dans les selles. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 4 à 8 heures après administration orale ou intraveineuse de doses unique et multiples (66) (129).

h. La moxifloxacin :

La Cmax est de 4,5 mg/L à l'état stable (89).

Elle a une bonne diffusion tissulaire avec des concentrations dans les tissus pulmonaires et sinusiens élevées, et une bonne diffusion dans les macrophages alvéolaires avec des concentrations 9 fois supérieures aux concentrations plasmatiques (89).

La moxifloxacin subit elle aussi une biotransformation avec un métabolisme hépatique qui n'est pas cytochrome P450 dépendant. Sa fraction métabolisée est supérieure à 50 %. Deux métabolites inactifs ont été identifiés (monographie).

La voie d'élimination principale de la moxifloxacin est extra-rénale avec l'élimination biliaire et fécale comptant pour plus de 60% de la clairance totale. Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 12 heures, permettant une prise quotidienne (89).

Tableau II.- Paramètres pharmacocinétiques des fluoroquinolones après administration orale.

	norfloxacine 400 mg	péfloxacine 400 mg	ciprofloxacine 500 mg	ofloxacine 400 mg	énoxacine 400 mg	loméfloxacine 400 mg	lévofloxacine 500 mg	moxifloxacine 400 mg
biodisponi- bilité (%)	35-45	90-100	60-80	85-100	80	45	99	91
C _{max} en mg/L	1,4-1,8	4,5	1,5-2,77	3,5-5,3	2,8-3,6	2-4	5,9	3,2
T _{max} en heure(s)	1-3	1,5	1-1,5	1-2	1-3	1-1,5	1	0,5-4
V _d en L/kg	3,2	1,7	3,5-4,8	1,2	2,5	2,5	1,25	2
liaison aux protéines (%)	14	20-30	20-40	25	35	10	24-38	40-42
AUC en mg/L/h	4-5	48-58	7-10	28-35	16-25	23-26	50	35
fraction (%) métabolisée	20	> 60	50	< 5	16-20	< 5	< 10	> 50
élimination rénale (%)	30-40	60	55-60	90	55-70	60	80	35,5
t _{1/2} en heure(s)	3,3-5,5	11	3,3-5,4	6-8	3-6	7-8	4-8	12

C_{max} = pic de concentration sérique maximal ; T_{max} = temps nécessaire pour atteindre le pic sérique maximal ; V_d = volume apparent de distribution ;

AUC = aire sous la courbe concentration plasmatique du médicament en fonction du temps ; t_{1/2} = demi-vie d'élimination du médicament.

III. PHARMACOCINÉTIQUE DES FLUOROQUINOLONES DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES :

1. Altération des fonctions hépatique et rénale :

Les fluoroquinolones sont peu extraites par dialyse, une dose supplémentaire n'est donc pas nécessaire.

a. La norfloxaciné :

La demi-vie d'élimination de la norfloxaciné augmente quand la clairance de la créatinine diminue. Quand la clairance de la créatinine est entre 10 et 30 mL/mn, la demi-vie d'élimination de la norfloxaciné est doublée. Une réduction posologique de moitié pourrait alors prévenir le risque d'accumulation (36)(37)(84).

b. La péfloxaciné :

La péfloxaciné étant largement métabolisée par le foie, sa demi-vie d'élimination est significativement allongée chez les patients cirrhotiques, avec de larges variations individuelles (des demi-vies d'élimination de plus de 30 heures ont été rapportées) (98). Toutefois, l'absence de relation entre le temps de prothrombine et la cinétique de la péfloxaciné justifie la surveillance des taux plasmatiques de celle-ci (84).

La clairance rénale de la péfloxaciné et la clairance de la créatinine sont bien corrélées. La clairance rénale diminue en fonction du degré d'insuffisance rénale mais la demi-vie d'élimination est peu allongée (jusqu'à 15 heures quand la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/mn). L'administration de doses multiples chez des patients insuffisants rénaux n'a pas permis de démontrer une accumulation de péfloxaciné ou de ses métabolites. Un ajustement posologique n'est donc pas indiqué chez les insuffisants rénaux (37).

c. La ciprofloxacine :

L'élimination de la ciprofloxacine est mixte. Sa clairance rénale diminue avec la clairance de la créatinine, mais son élimination extra-rénale permet de compenser une altération modérée de la fonction rénale. La demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine n'est pas significativement augmentée tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/mn. Par contre, la demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine est doublée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/mn. Une réduction posologique de moitié serait alors recommandée.

Toutefois, dans ce cas de figure, les concentrations sériques seraient inadéquates dans le traitement de septicémie. Quand la posologie est de 200 mg toutes les 12 heures, les Cmax n'atteignent que 1,0 mg/L. Les concentrations urinaires deviennent également insuffisantes en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/mn), faisant courir le risque d'un échec thérapeutique. Une administration plus fréquente est alors nécessaire (par exemple : 100 mg toutes les 8 heures).

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine sont légèrement modifiés en présence d'une cirrhose non compliquée, une adaptation posologique n'est donc pas nécessaire.

Cependant, une surveillance des taux plasmatiques devient nécessaire en présence d'une ascite ou d'une cholestase. Une réduction posologique est fortement recommandée lorsqu'une insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale (36)(37)(84).

d. L'ofloxacine :

L'ofloxacine est principalement éliminée par voie rénale et la clairance rénale de l'ofloxacine est liée linéairement à la clairance de la créatinine. La clairance rénale de l'ofloxacine varie de 190 mL/mn, chez les sujets avec une fonction rénale normale, à 15 mL/mn chez les sujets avec insuffisance rénale sévère. La demi-vie d'élimination peut atteindre 25 à 50 heures dans l'insuffisance rénale terminale. Des adaptations posologiques ont été proposées en fonction de la clairance de la créatinine des patients (36) :

- clairance de la créatinine > 30 mL/mn : 400 mg/jour
- clairance de la créatinine entre 10 et 30 mL/mn : 200 mg/jour
- clairance de la créatinine < 10 mL/mn : 100 mg/jour

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ofloxacine ne sont pas influencés en présence d'une cirrhose non compliquée. Mais ils sont influencés de manière importante par l'altération de la fonction rénale (altération de la fonction tubulaire rénale) des patients cirrhotiques avec décompensation ascitique. Il est recommandé d'exercer une surveillance des taux plasmatiques d'ofloxacine et d'adapter secondairement la posologie (84).

e. L'énoxacine :

Les demi-vies d'élimination sont allongées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, et elles sont quasiment doublées (10,5 heures) quand la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 mL/mn. Une réduction posologique est alors recommandée (93).

Bury (37) a étudié les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxacine, chez 5 sujets avec une fonction rénale normale et chez 10 sujets souffrants d'insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination de l'énoxacine s'étendait de 6 heures chez les sujets avec une fonction rénale normale, à 30 heures quand la clairance de la créatinine était de 6 mL/mn. Ils ont aussi observé une augmentation des concentrations sériques d'énoxacine et de son oxo-métabolite à l'état stable, concluant ainsi que ses principes actifs pourraient s'accumuler chez les patients souffrants d'insuffisance rénale. C'est pourquoi, ils recommandaient également un ajustement posologique dans ce cas de figure.

f. La loméfloxaciné :

Une étude des paramètres pharmacocinétiques de la loméfloxaciné chez 12 patients souffrant de cirrhose a été publiée (68). La clairance totale du médicament était diminuée, ne représentant que 60% de la clairance totale observée chez un sujet sain. Ceci pourrait être expliqué par les altérations de la fonction rénale observées chez les patients souffrant de cirrhose.

Une étude comparative (90) des paramètres pharmacocinétiques d'une dose orale unique de 400mg de loméfloxacin, chez des patients avec une fonction rénale normale et chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale, a été publiée. Les clairances totale et rénale ont diminué significativement avec le degré d'insuffisance rénale. Ainsi, la demi-vie d'élimination s'est significativement allongée, proportionnellement au degré d'insuffisance rénale, de 7,5 heures chez les sujets avec une fonction rénale normale à 26,9 heures chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère. Les auteurs concluaient qu'un ajustement posologique était indiqué quand la clairance de la créatinine devenait < 30 mL/mn.

Fillastre a observé des résultats similaires. Ils recommandaient un ajustement posologique quand la clairance de la créatinine était inférieure à 20 mL/mn (37).

g. La lévofloxacin :

L'élimination de la lévofloxacin est essentiellement rénale. Sa demi-vie d'élimination s'allonge proportionnellement au degré d'insuffisance rénale (95). Elle est de 6,4 heures quand la clairance de la créatinine se situe entre 40 et 70 mL/mn, 11,1 heures quand la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 39 mL/mn, et de 28,2 heures quand la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/mn. Un ajustement posologique est donc recommandé pour éviter une accumulation (128) :

- clairance de la créatinine > 50 mL/mn : pas d'ajustement posologique
- clairance de la créatinine entre 20 et 49 mL/mn : 250 mg/jour
- clairance de la créatinine entre 10 et 19 mL/mn : 250 mg toutes les 48 heures.

La lévofloxacin n'a pas été évaluée chez les adultes insuffisants hépatiques, son métabolisme étant extrêmement limité.

h. La moxifloxacin :

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacin n'ont pas été étudiées quand la clairance de la créatinine était inférieure à 30 mL/mn et chez les patients insuffisants hépatiques (89). Par conséquent, elle est contre-indiquée dans ces deux cas de figure.

2. Pharmacocinétique des fluororoquinolones chez les sujets âgés :

Il n'y a pas de modification de la pharmacodynamique des fluororoquinolones dans les conditions normales du vieillissement (114).

L'évidence de l'altération des pharmacocinétiques des fluororoquinolones chez les patients âgés est-elle si importante qu'il serait raisonnable d'ajuster les posologies établies pour des individus plus jeunes ?

Les fluororoquinolones sont des acides stables et ne sont donc pas influencées par l'augmentation du pH gastrique observée chez les sujets âgés. De plus, l'absorption n'est pas affectée par la diminution de la surface villositaire et par le ralentissement de la motilité intestinale. En effet, les fluororoquinolones sont absorbées tout le long du tractus intestinal. Lorsque la motilité est ralentie, l'absorption se produit à l'étage duodénal (12). L'effet de premier passage hépatique est réduit chez les personnes âgées pouvant entraîner une augmentation de la biodisponibilité des fluororoquinolones subissant cet effet (92).

Les fluororoquinolones ont une faible liaison aux protéines et un important volume de distribution. Il semble donc improbable que la diminution de la masse maigre avec l'âge affecte la distribution de ces composés plus que légèrement (94). La distribution des fluororoquinolones étant également intracellulaire de manière importante, elle est peu affectée par l'augmentation du volume liquidien observé lors d'une insuffisance cardiaque par exemple. Une accumulation intracellulaire est à craindre chez les patients artériosclérotiques par hyperhémie tissulaire (12).

L'altération de l'activité métabolique oxydative observée au cours du vieillissement peut modifier la clairance totale des fluororoquinolones fortement métabolisées (96).

Le ralentissement de la vitesse de filtration glomérulaire entraîne une diminution de la clairance rénale des fluororoquinolones et, a fortiori, une diminution de la clairance totale des fluororoquinolones éliminées principalement par voie rénale (92).

Les variations des paramètres pharmacocinétiques des fluororoquinolones liées au vieillissement sont résumées dans le tableau III.

a. La norfloxaciné :

L'absorption de la norfloxaciné n'apparaît pas être influencée par l'âge (72). Une augmentation de la C_{max}, du T_{max}, de l'aire sous la courbe concentration plasmatique de norfloxaciné en fonction du temps ont été observées, après administration orale de doses unique et multiple de norfloxaciné. Mais ces modifications n'étaient pas significatives quand la fonction rénale était normale pour l'âge.

Les demi-vies moyennes d'élimination de la norfloxaciné n'étaient pas significativement différentes entre les adultes jeunes et les adultes âgés de plus de 65 ans. Toutefois, les modifications pharmacocinétiques de la norfloxaciné entraînent un risque d'accumulation lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 30 mL/mn.

Une posologie journalière de 400 mg de norfloxaciné est adéquate dans le traitement d'infection du tractus urinaire non compliquée, les concentrations minimales inhibitrices restant très supérieures aux concentrations nécessaires pour traiter la plupart des germes habituellement rencontrés (63)(72)(81).

b. La péfloxaciné :

Après administration d'une dose orale unique de 400 mg de péfloxaciné chez des individus âgés, les valeurs de concentrations sériques de péfloxaciné atteignent le double de celles observées chez les adultes plus jeunes, alors que la clairance totale du médicament et le volume apparent de distribution sont réduits par rapport aux adultes plus jeunes.

Il n'y avait pas de variation significative de la demi-vie d'élimination chez les sujets âgés. Il a été proposé une posologie de 400 mg toutes les 12 heures le premier jour suivie de 200 mg toutes les 12 heures les jours suivants (92).

c. La ciprofloxacine :

La biodisponibilité, après administration d'une dose orale unique de 250 mg de ciprofloxacine chez les sujets âgés de plus de 65 ans, est significativement supérieure à celle observée chez les adultes plus jeunes (72 à 79 % versus 58 %). Ceci pourrait être expliqué par une absorption plus complète de la ciprofloxacine du fait du ralentissement de la motilité intestinale, par une réduction de l'effet de premier passage hépatique, et par une réduction de l'excrétion biliaire dans la population âgée (50)(91)(130).

Il en résulte une augmentation significative des C_{max} et des aires sous la courbe concentration plasmatique de ciprofloxacine en fonction du temps. Le volume apparent de distribution n'est pas affecté par l'âge. Alors que la clairance rénale de la ciprofloxacine est significativement plus faible dans la population âgée, sa demi-vie d'élimination n'est que légèrement augmentée et son augmentation n'était pas significative lorsque les sujets avaient une fonction rénale normale pour l'âge.

Il ne semble donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés avec une fonction rénale normale pour l'âge. Toutefois, la demi-vie d'élimination est significativement allongée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/mn. Il convient donc d'être prudent chez les sujets très âgés avec un faible poids corporel, et il est impératif de respecter un intervalle de dose de 12 heures dans la population âgée.

d. L'ofloxacine :

Les études des propriétés pharmacocinétiques de l'ofloxacine chez les sujets âgés de plus de 65 ans ont mis en évidence une augmentation de la C_{max} et du T_{max}, une diminution de la clairance totale et une diminution du volume apparent de distribution, sans qu'une corrélation au poids soit retrouvée.

Il en résulte une augmentation significative de la demi-vie d'élimination de l'ofloxacine. Une relation linéaire a pu être observée entre la clairance totale de l'ofloxacine et la clairance de la créatinine des sujets âgés. Une réduction posologique de moitié a été proposée dans cette population de patients (83)(86)(92)(128).

Cependant, une autre étude a montré une grande variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques d'ofloxacine chez les sujets âgés et n'a pas trouvé de corrélation entre la clairance totale de l'ofloxacine et la clairance de la créatinine d'une part, et entre la clairance totale de l'ofloxacine et l'âge des patients d'autre part. Ces constatations montrent les limites d'une adaptation généralisée des posologies chez les sujets âgés. Corvaisier conclut qu'une adaptation posologique adéquate ne peut être obtenue qu'en surveillant individuellement les concentrations plasmatiques d'ofloxacine, pour éviter à la fois le risque d'accumulation et le risque d'un échec thérapeutique (30).

e. L'énoxacine :

Une étude (33) a inclus deux groupes de patients traités par énoxacine. Les C_{max} et les aires sous la courbe concentration plasmatique d'énoxacine en fonction du temps étaient plus élevées, et les volumes de distribution étaient plus faibles chez les sujets âgés. L'élimination urinaire des 24 heures de l'énoxacine était significativement réduite chez les sujets âgés. Une corrélation linéaire était retrouvée entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale de l'énoxacine ($r = 0,78$; $P < 0,001$). Les concentrations urinaires d'énoxacine restaient largement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices pour les pathogènes urinaires habituellement sensibles.

Les demi-vies d'élimination étaient similaires dans les deux groupes d'âge. Les auteurs ne se sont pas prononcés quant à une éventuelle adaptation posologique.

Il a été supposé, d'après cette étude, que le métabolisme de l'énoxacine pourrait être augmenté chez les sujets âgés, puisque la clairance totale de l'énoxacine était similaire dans les deux groupes d'âge alors que sa clairance rénale était diminuée chez les sujets plus âgés. Les auteurs de cette hypothèse ont recommandé une adaptation posologique chez le patient âgé (94).

L'étude de Morita (86) a analysé les paramètres pharmacocinétiques de cinq fluoroquinolones (dont l'énoxacine) administrées oralement à la posologie de 200 mg toutes les 8 heures, pendant les 3 jours précédents une résection transurétrale de la prostate. Cette étude a inclus 180 patients âgés en moyenne de 70,5 ans et aboutissait aux mêmes conclusions que l'étude de Dobbs décrite ci-dessus. Morita recommande une réduction posologique chez les sujets âgés.

f. La loméfloxaciné :

La biodisponibilité de la loméfloxaciné n'est pas affectée par l'âge. Après administration d'une dose orale unique de 400 mg, les C_{max} des sujets âgés (60-75 ans) sont plus élevées et les volumes apparents de distribution sont plus faibles. La clairance rénale est également diminuée, et la clairance totale de la loméfloxaciné est diminuée de 26% par rapport aux sujets plus jeunes.

Le risque d'accumulation du principe actif devient significatif quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/mn. La clairance non rénale est également réduite chez les sujets âgés (114).

Une étude (86) a montré que le taux d'accumulation sérique de loméfloxaciné chez des sujets âgés de 51 à 87 ans était corrélé au taux d'excrétion urinaire des 24 heures de cette quinolone. Les auteurs ont préconisé qu'elle soit administrée à des posologies plus faibles chez les sujets âgés. Cette étude avait inclus 180 patients d'une moyenne d'âge de 70,5 ans (+/- 7,7 ans), traités par une parmi cinq fluoroquinolones (dont la loméfloxaciné) pendant les 3 jours précédents une résection transurétrale de la prostate. Les patients souffrants d'insuffisance rénale ou hépatique étaient exclus.

g. La lévofloxaciné :

La biodisponibilité de la lévofloxaciné n'est pas affectée par l'âge. Les C_{max}, les aires sous la courbe concentration plasmatique de lévofloxaciné en fonction du temps, la clairance rénale et la clairance totale de la lévofloxaciné ne sont pas significativement différentes entre les sujets jeunes et les sujets de plus de 65 ans qui ont une fonction rénale normale pour l'âge.

La demi-vie d'élimination de la lévofloxaciné est augmentée en moyenne de 1,6 heure et le volume apparent de distribution est diminué en moyenne de 18% chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Une relation linéaire a été retrouvée entre la clairance totale de la lévofloxaciné et la clairance de la créatinine (24)(38).

Ainsi, pour prévenir le risque d'accumulation de lévofloxaciné, il est recommandé de réduire la posologie lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/mn.

h. La moxifloxaciné :

Il n'y a pas d'étude disponible analysant les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxaciné dans la population âgée.

Tableau III.- Variations des paramètres pharmacocinétiques des fluoroquinolones observées au cours du vieillissement.

	C _{max}	T _{max}	V _d	AUC	T _{1/2}	clairance rénale	clairance extra-rénale	clairance totale
norfloxacin	↗	↗	-	↗	=	-	-	-
péfloxacin	↗	=	↘	-	=	-	-	↘
ciprofloxacine	↗	-	=	↗	↗	↘	↘	↘
ofloxacine	↗	↗	↘	-	↗	-	-	↘
énofloxacine	↗	=	↘	↗	=	↘	↗	=
loméfloxacine	↗	-	↘	=	↗	↘	↘	↘
lévofloxacine	=	-	↘	=	↗	=	-	=

C_{max} : concentration sérique maximale ; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ; V_d : volume apparent de distribution ; AUC : aire sous la courbe concentration plasmatique du médicament en fonction du temps ; T_{1/2} : demi-vie d'élimination ; ↗ : valeur augmentée chez les sujets âgés ; ↘ : valeur diminuée chez les sujets âgés ; = : valeur identique chez les sujets jeunes et âgés.

3. Fluoroquinolones et interactions médicamenteuses :

L'absorption de toutes les fluoroquinolones est presque entièrement inhibée par l'administration simultanée d'anti-acides contenant de l'aluminium ou du magnésium. Cette inhibition peut entraîner un échec thérapeutique, et elle a été observée même lorsque l'administration de ces deux classes médicamenteuses était séparée de plusieurs heures.

L'absorption des fluoroquinolones est également inhibée par l'administration de sucralfate, de sulfate ferreux, de sulfate de zinc quelque soit le temps qui sépare l'administration des deux molécules. L'hypothèse communément admise serait la formation de complexes insolubles dans le tractus gastro-intestinal (103).

Le métabolisme des fluoroquinolones est altéré lors de l'administration concomitante de méthylxanthines (théophylline, caféine), de warfarine et d'antihistaminiques.

Certaines isoenzymes du système cytochrome P 450 sont sélectivement inhibées par quelques fluoroquinolones. Le métabolisme des méthylxanthines est ainsi inhibé par la ciprofloxacine, par l'énoxacine, par la péfloxacine et à un moindre degré par la norfloxacine (103). Il est peu ou pas inhibé par la lévofloxacine, l'ofloxacine, la loméfloxacine et la moxifloxacine (119). L'importance de l'inhibition est proportionnelle à la dose et au degré de biotransformation des fluoroquinolones en oxo-métabolites (énoxacine > ciprofloxacine > péfloxacine > norfloxacine > ofloxacine)(96).

Cette interaction a pour conséquence une augmentation de la théophyllinémie par diminution de sa clairance, augmentant le risque de toxicité à la fois de la théophylline et de la fluoroquinolone. L'administration concomitante de ces substances nécessite souvent une réduction posologique de la théophylline et une surveillance de ses taux plasmatiques est fortement recommandée (118).

Des cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux (warfarine) ont été rapportés chez des patients traités par fluoroquinolone. La warfarine est métabolisée par l'intermédiaire du cytochrome P 450. La résultante en est l'obtention de deux énantiomères, dont un verrait sa clairance hépatique réduite lors de la co-administration de fluoroquinolone. Ceci serait à l'origine de l'allongement du temps de prothrombine observé. L'I.N.R. (International Normalised Ratio) doit donc être contrôlée plus souvent lorsque les patients sont traités par fluoroquinolone (103)(118).

La cimétidine inhibe partiellement la biotransformation hépatique des fluoroquinolones. Cette interaction peut donc entraîner une accumulation de la fluoroquinolone, augmentant le risque de toxicité (118). Un ajustement posologique est recommandé, au moins pour la péfloxacin. La cimétidine diminue également la clairance rénale de l'énoxacin et de l'ofloxacin (137).

La co-administration d'énoxacin, de ciprofloxacine, de loméfloxacin ou de norfloxacine avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens a permis d'observer des convulsions chez l'animal, en inhibant de manière synergique le transport des neurotransmetteurs inhibiteurs GABA (acide gamma amino-butérique) à leurs récepteurs spécifiques. Toutefois, seule la combinaison de fenbufène et d'énoxacin a entraîné des convulsions chez l'homme (9). L'effet épileptogène de la lévofloxacine et de l'ofloxacin s'est trouvé être augmenté lors de la coadministration de kétoprofène. L'effet épileptogène de la ciprofloxacine s'est trouvé être augmenté lors de la coadministration de kétoprofène, d'ibuprofène, de loxoprofène et d'oxaprozine (61).

Une néphrotoxicité a été rapportée lors de la co-administration de ciprofloxacine et de ciclosporine. Cette interaction entraîne une élévation prononcée, mais cliniquement acceptable, de la créatininémie. Ceci n'a pas été observé avec d'autres fluoroquinolones (14).

La co-administration de probénécide et d'une fluoroquinolone augmente le risque de toxicité induite par les fluoroquinolones. En effet, l'élimination par sécrétion tubulaire active des fluoroquinolones est alors retardée (38).

La co-administration de métronidazole et d'une fluoroquinolone a parfois entraîné un syndrome confusionnel mais cette interaction est à ce jour incertaine (118).

Les fluoroquinolones pouvant potentiellement allonger le QT, il est préférable d'éviter la co-administration de fluoroquinolones et d'autres médicaments allongeant le QT. Il est par conséquent déconseillé d'associer les fluoroquinolones avec les anti-arythmiques de classe I A (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), les anti-arythmiques de classe III (amiodarone, sotalol...), les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, certains antibiotiques comme l'érythromycine, certains anti-parasitaire comme l'halofantrine, certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine), le cisapride, le bépripil, etc...

C. TOLÉRANCE ET EFFETS INDÉSIRABLES DES FLUOROQUINOLONES :

I. PROFIL DE TOXICITÉ DES FLUOROQUINOLONES DANS LA POPULATION GÉNÉRALE :

Les effets indésirables peuvent être légers à modérés, ou ils peuvent être graves. Un effet indésirable grave est défini de la manière suivante : « tout événement médical fâcheux ayant pour conséquence le décès, l'engagement du pronostic vital, une hospitalisation ou prolongeant une hospitalisation, une incapacité persistante ou importante, une anomalie congénitale ou un défaut de naissance ».

Un effet de classe est un effet rencontré avec tous les médicaments appartenant à une même classe thérapeutique.

En ce qui concerne les fluoroquinolones, deux types d'effet de classe coexistent. Il y a tout d'abord les effets de classe non reliés à une structure biochimique. Ce sont les symptômes gastro-intestinaux, les arthropathies et les tendinopathies. Il y a ensuite les effets de classe reliés à une structure biochimique (74).

1. Relation structure-effets indésirables :

Les structures biochimiques des fluoroquinolones et les relations structure-effets indésirables sont schématisées dans l'annexe 1.

Les mécanismes physiopathologiques de la neurotoxicité induite par les fluoroquinolones ne sont pas complètement élucidés. Ils pourraient mettre en cause la lipophilité des fluoroquinolones et leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (péfloxacin). Ils pourraient mettre en cause également l'inhibition du transport de l'acide gamma aminobutyrique à ses récepteurs permettant une hyperexcitabilité du système nerveux central.

Le degré d'inhibition de ce transport est influencé par le type de chaîne latérale en R7 (la chaîne latérale pipérazinyl a montré la plus haute affinité avec les récepteurs de l'acide gamma amino-butyrique : ciprofloxacine)(74). Une étude plus récente a suggéré que le potentiel convulsif des quinolones pourrait être lié directement au récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA)(9).

Les mécanismes physiopathologiques de la phototoxicité des fluoroquinolones sont probablement liés à leur dégradation. Les fluoroquinolones dans les tissus cutanés sont dégradées lorsqu'elles sont exposées aux UVA. Elles peuvent emprunter trois voies différentes. Soit elles subissent une décomposition progressive, soit elles retournent à leur forme initiale, ou encore elles peuvent se transformer sous forme oxygénée, génératrice d'agents oxydants et de radicaux libres. C'est cette dernière voie qui serait responsable des réactions phototoxiques.

Le potentiel phototoxique des fluoroquinolones diffère selon la nature de la chaîne latérale en X8, les chaînes halogénées étant les plus phototoxiques (loméfloxacin). La chaîne latérale en R5 influence également le potentiel phototoxique des fluoroquinolones (34). Celles qui ont une longue demi-vie d'élimination, ont également une importante pénétration cutanée.

Les mécanismes physiopathologiques de la néphrotoxicité des fluoroquinolones ne sont pas complètement élucidés. Il a été supposé que la précipitation de cristaux, favorisée par un défaut d'acidification des urines, pourrait être responsable de néphrite interstitielle et d'insuffisance rénale aiguë induites par les fluoroquinolones. La formation de cristaux est observée lorsque les urines sont alcalines alors que le pH urinaire physiologique est acide.

Une amélioration de l'hydrosolubilité des fluoroquinolones à des pH urinaires physiologiques est observée avec une chaîne latérale de type alkyl au niveau de R7 et dépend également du type de chaîne latérale en X8 (74).

La cardiotoxicité induite par les fluoroquinolones est probablement liée à l'inhibition dose-dépendante des canaux potassiques intervenant dans la repolarisation de la cellule myocardique. Un allongement de l'intervalle QT en est la conséquence. Une relation à une structure biochimique n'a pas été mise en évidence à ce jour mais elle est suspectée puisque le potentiel cardiotoxique des fluoroquinolones varie considérablement d'une fluoroquinolone à l'autre (111).

L'hépatotoxicité des fluoroquinolones n'a pas été reliée à une structure biochimique à ce jour. Elle a été rencontrée avec toutes les fluoroquinolones mais elle est plus fréquemment induite par la ciprofloxacine (794).

Quelques unes des fluoroquinolones (ciprofloxacine, péfloxacin, norfloxacine, énoxacin) inhibent les enzymes du cytochrome P 450, lesquelles métabolisent la théophylline et la caféine. Cette interaction a été reliée à la nature de la chaîne latérale en R7 et à la nature de la chaîne latérale en R1. L'interaction anti-inflammatoire non stéroïdienne et fluoroquinolone serait liée à la nature de la chaîne latérale en X8 (34).

2. Profil de toxicité :

Les fluoroquinolones ont un bon profil de tolérance avec un rapport bénéfice/risque plutôt favorable, comparés aux autres antibiotiques .

32 études ont comparé les effets indésirables de la ciprofloxacine, de la norfloxacine, de l'ofloxacine, de l'énoxacin et de la péfloxacin dans des études prospectives randomisées en double-aveugle, versus placebo ou un autre antibiotique (132).

Cinq de ces études ont mis en évidence une toxicité moindre des fluoroquinolones versus cotrimoxazole, ampicilline, cefadroxil, érythromycine ou un placebo, et une étude a montré une toxicité plus importante de la ciprofloxacine administrée à des doses importantes (750 ou 1000 mg toutes les 12 heures oralement), comparée à de la doxycycline (100 mg toutes les 24 heures oralement pendant 7 jours).

Deux de ces études ont comparé les toxicités des fluoroquinolones entre elles. Une a montré une plus grande toxicité de la norfloxacin administrée pendant 24 semaines, que la norfloxacin administrée pendant 12 semaines suivie par un placebo pendant 12 semaines, et la seconde a conclu en une plus grande toxicité gastro-intestinale d'une dose unique de péfloxacin, comparée à la norfloxacin administrée pendant 5 jours.

Dans les 24 études restantes, les fluoroquinolones n'ont pas été plus toxiques que les agents comparateurs ou le placebo.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les fluoroquinolones et semblent dose-dépendants. Les symptômes qui prédominent sont les nausées, vomissements et diarrhées. Ils se produisent habituellement lors de la première semaine de traitement et nécessitent rarement l'arrêt du médicament.

Les effets indésirables graves sont à type de colites pseudo-membraneuses (CPM) dans lesquelles un *Clostridium difficile* a parfois été identifié. Une étude française a analysée 878 cas de CPM induites par des antibiotiques. Ceux les plus fréquemment associés à une CPM ont été le cefixime, l'amoxicilline-acide clavulanique, l'amoxicilline, l'ofloxacin et le cotrimoxazole. Toutefois, il a été notifié que globalement les fluoroquinolones sont associées à une très faible incidence de CPM (117).

Le mécanisme le plus probablement en cause est l'altération par les antibiotiques de la microflore intestinale. La flore intestinale est redevenue normale en 1 à 2 semaines après l'arrêt de la ciprofloxacin et de la norfloxacin, en 2 semaines après l'arrêt de l'énoxacin et de la loméfloxacin, plus de temps était nécessaire pour la péfloxacin (16).

Les situations augmentant le risque de CPM étaient de multiples antibiothérapies successives ou simultanées, la présence d'infection entérique (ex : salmonellose) (117).

En terme de fréquence, les effets indésirables neurologiques arrivent peu après les effets indésirables gastro-intestinaux et sont dose-dépendants. Les symptômes les plus fréquents sont heureusement les plus bénins, incluant les céphalées, sensation de vertiges et insomnies. Ils se produisent habituellement la première semaine de traitement et n'entraîne qu'occasionnellement l'arrêt de celui-ci.

Les effets indésirables graves se produisent dans environ 0,5 % des cas incluant des hallucinations, confusions, agitations, convulsions et réactions psychotiques. Les convulsions sont habituellement observées 3 à 4 jours après le début du traitement et se résolvent sans séquelles à l'arrêt de celui-ci. Pour les effets indésirables neurologiques graves, quelques facteurs de risque ont pu être mis en évidence. Ceux-ci comprennent une alcoolisation chronique, des antécédents d'épilepsie ou de traumatisme crânien, la présence d'une affection neurologique, l'administration concomitante de théophylline, de caféine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (26).

Les réactions de photosensibilité sont dose-dépendantes. Elle dépendent également de la nature de la fluoroquinolone administrée, de l'importance de l'exposition aux UVA et du phototype des patients. Ces réactions indésirables sont plus fréquentes chez les sujets à phototype clair.

Elles se produisent habituellement au cours du traitement, et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt de celui-ci. Elles sont complètement réversibles en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement. Le plus souvent il s'agit de rashes cutanés et de prurit. Toutefois, des effets indésirables graves ont été rapportés, à type de dermatoses bulleuses étendues.

Les réactions d'hypersensibilité sont le second type d'effet indésirable cutané. Des urticaires, angio-œdèmes, et réactions anaphylactiques en sont les manifestations. Ce type de réaction se produit après exposition antérieure au médicament. Elle peut alors se produire dans les minutes suivant la première prise. Des cas de vascularites et de maladies sériques ont également été rapportés.

La péfloxacin et l'ofloxacin ont été impliquées dans des onycholyses et des hémorragies sous-unguéales (10).

Des transformations papillomateuses ont été observées chez des souris albinos après des réactions phototoxiques sévères induites par des fluoroquinolones associées aux U.V.A., mais certaines, spécifiquement la loméfloxacin, sont positivement corrélées avec l'apparition d'un carcinome. Aucun cas chez les humains n'a été rapporté (9).

L'arthrotoxicité des fluoroquinolones était attendue, étant donné l'expérience vécue avec les quinolones et l'expérimentation animale avec les nouveaux composés fluorés. Les arthropathies observées chez l'homme affectent habituellement des sujets jeunes (âgés de moins de 30 ans), et sont à type d'arthralgies avec ou sans épanchement. Elles sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement (14)(47).

Au contraire, les effets indésirables musculaires et tendineux n'ont été mis en évidence qu'après commercialisation des fluoroquinolones. Il s'agit de quelques cas publiés d'exacerbation de myasthénie grave, et de cas plus nombreux de tendinopathies.

Le risque de tendinopathie semble augmenter avec la dose et la durée du traitement (133). Les symptômes débutent brutalement le plus souvent dans les deux premières semaines de traitement, mais peuvent se produire bien après l'arrêt du médicament. Les tendinites et, a fortiori, les ruptures tendineuses requièrent un arrêt immédiat du traitement. Elles concernent plus souvent les tendons soumis à un haut stress et supportant le poids du corps. Il s'agit du tendon d'Achille (98 % des cas), de la coiffe des rotateurs, du tendon quadricipital, du long extenseur du pouce, du long chef du biceps, du tendon court du péroné et des tendons extenseurs des doigts. L'incidence estimée des tendinopathies induites par une fluoroquinolone est de 15 à 20/100 000 patients traités (46).

Des facteurs de risque ont été mis en évidence : âge > 60 ans, antécédent de tendinopathie induite par une fluoroquinolone, traitement corticostéroïdien, insuffisance rénale, dyslipidémie (109).

De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été évoquées : processus ischémique, phénomène immuno-allergique, réaction à un corps étranger, troubles du système nerveux autonome, toxicité directe sur les fibres collagènes (127).

Une étude récente a examiné in vitro l'effet de la ciprofloxacine sur le métabolisme de fibroblastes de chien. Partant de la constatation, lors d'examens histologiques de tendinopathie induite par la ciprofloxacine, d'un alignement irrégulier des fibres de collagène, suggérant une altération de l'homéostasie des fibroblastes. Les résultats de cette étude ont révélé une diminution significative de la prolifération des fibroblastes, une inhibition significative de la synthèse de la matrice, et une augmentation significative de l'activité protéolytique (destructrice de la matrice) des fibroblastes en présence de ciprofloxacine. Il a également été observé que l'importance de ces effets augmente lorsque la concentration de ciprofloxacine augmente. Les auteurs ont suggéré que la ciprofloxacine pourrait affecter de manière plus importante les tendons qui ont une capacité limitée de réparation (patients âgés), ou les tendons structurellement altérés (par un traumatisme par exemple)(106).

Les effets indésirables néphrotoxiques induits par les fluoroquinolones sont le plus souvent des élévations modérées et transitoires de la créatininémie et/ou de l'azotémie.

Après autorisation de mise sur le marché des fluoroquinolones, des néphrotoxicités plus sévères sont apparues. Les mécanismes physiopathologiques suspectés, à partir des biopsies rénales réalisées, sont des réactions immuno-allergiques parfois, et une toxicité directe dose-dépendante les autres fois.

Les réactions néphrotoxiques étaient des néphrites interstitielles le plus souvent, qu'elles soient allergiques (réaction d'hypersensibilité de type III, 3 à 10 jours après le début du traitement, évolution favorable), toxiques (surviennent chez des patients avec une pathologie rénale préexistante, quelques heures à quelques semaines après le début du traitement), ou granulomateuses (processus à médiation cellulaire de bon pronostic) (2). Une nécrose tubulaire a également été rapportée (3). Un cas de syndrome néphrotique a été décrit lors d'un traitement par norfloxacin.

Les insuffisances rénales aiguës apparaissent non dose-dépendantes, et résolutive en 1 à 8 semaines (85). Une étude française (84) des cas rapportés d'insuffisance rénale aiguë induite par une fluoroquinolone sur tout le territoire français, a indiqué que le grand âge était un facteur de risque possible.

Lors de l'évaluation pré-clinique chez l'animal, toutes les fluoroquinolones ont montré un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant. Chez l'homme, la fréquence de l'allongement du QT est variable d'une fluoroquinolone à l'autre.

Des dysrythmies cardiaques ont été observées chez une personne pour un million de prescriptions avec la ciprofloxacine, chez 4 personnes pour un million de prescriptions avec la lévofloxacine. Les données chiffrées ne sont pas encore disponibles pour la moxifloxacine. Les dysrythmies ont été des torsades de pointe, des tachycardies ventriculaires, des fibrillations ventriculaires et auriculaires, des flutters auriculaires.

Les effets indésirables cardiovasculaires bénins étaient aussi les plus fréquents et sont des allongements asymptomatiques du QT, des palpitations, des syncopes.

Les effets indésirables cardiotoxiques se produisent le plus souvent lors des 6 premières semaines de traitement. Les facteurs de risque retenus de troubles du rythme induits par les fluoroquinolones étaient l'existence antérieure d'un allongement du QT acquis ou inné, l'existence d'une affection cardiaque sous-jacente et l'association à un autre médicament pouvant allonger le QT(8)(27).

Les effets indésirables métaboliques les plus fréquents sont des élévations transitoires, modérées et asymptomatiques des enzymes hépatiques.

Après commercialisation, des hépatotoxicités graves ont été observées avec toutes les fluoroquinolones. Elles étaient des ictères cholestatiques, des nécroses hépatiques, des hépatopathies médicamenteuses fulminantes et plus rarement des pancréatites.

Ces réactions se produisent le plus souvent après l'arrêt du traitement (dans les 5 mois) et peuvent se produire même 1 an après (27).

Tous les types d'effet indésirable induit par les fluoroquinolones sont répertoriés dans l'annexe 2.

3. Incidence des effets indésirables :

Les essais cliniques produisent des informations exploitables pour le calcul des incidences globales et spécifiques des effets indésirables. Toutefois les critères d'exclusion utilisés sélectionnent un certain profil de patient, pouvant ne pas correspondre à la pratique clinique réelle. La surveillance post-commercialisation et les déclarations spontanées d'événement indésirable permettent, quant à elles, de détecter les événements indésirables rares. Les effets indésirables ne sont évidemment pas tous déclarés, ce système sous-estimant leur incidence réelle.

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau IV.

a. La norfloxaciné :

L'incidence globale des effets indésirables pendant les essais cliniques (44) était de 4.9 %, avec moins de 1 % des patients arrêtant leur traitement du fait de la survenue d'effet indésirable.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les troubles gastro-intestinaux (4.6 %), suivis des symptômes neurologiques (1.2 %), et des réactions indésirables cutanées (0.8 %) avec une phototoxicité rencontrée chez 0.02 % des patients (9)(14). Des arthralgies ont aussi été décrites (124).

Les tendinopathies ne sont pas rares mais beaucoup moins fréquentes qu'avec la péfloxaciné (8 fois moins)(99). Les autres effets indésirables graves étaient des hépatopathies médicamenteuses, des convulsions, des néphrotoxicités (15)(78).

b. La péfloxaciné :

L'incidence globale des effets indésirables pendant les essais cliniques était de 8 %, et 2.2 % des patients ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effet indésirable. Les effets indésirables gastro-intestinaux se sont produits chez 5.6 % des patients, les réactions cutanées chez 2.2 % des patients, et les réactions neurologiques chez 0.9 % des patients (9).

Les effets indésirables graves étaient des thrombopénies sévères, des convulsions, des épisodes confusionnels, des myoclonies, et des troubles psychotiques (5)(28)(35)(79). La péfloxaciné est la fluoroquinolone qui a induit le plus grand nombre de tendinopathies (99).

c. La ciprofloxacine :

L'incidence globale des effets indésirables pendant les essais cliniques (113) de la ciprofloxacine orale était de 9.3 %, l'incidence des effets indésirables graves était de 0.6 %. Les effets indésirables étaient responsables de l'arrêt du traitement dans 1.5 % des cas.

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient les troubles gastro-intestinaux, rencontrés chez 4.8 % des patients.

Les anomalies métaboliques (élévation des enzymes hépatiques, de la créatininémie, de l'urée sanguine, de l'acide urique plasmatique) étaient rencontrées chez 4.4 % des patients.

Les événements indésirables neurologiques (sensation de vertige, céphalée, agitation, tremblements, somnolence, insomnie, confusion, hallucinations, cauchemar, dépression, réaction maniaque et convulsion) étaient rencontrés chez 1.4 % des patients.

Les événements indésirables cutanés (rash, prurit, urticaire, œdème, réaction de photosensibilité, angio-œdème) étaient observés chez 1.0 % des patients.

Les anomalies hématologiques (éosinophilies, leucopénies, thrombopénies, anémies, et un cas d'hémolyse) étaient rencontrés chez 0.9 % des patients.

Des candidoses, des cristalluries, des troubles visuels transitoires, des arthralgies, des palpitations ont été rencontrés.

Les effets indésirables graves étaient des troubles cardiovasculaires (trouble tensionnel, précordialgie, insuffisance cardiaque, syncope, concernant 0.9% des patients), des néphropathies, des CPM, des vascularites, des réactions de photosensibilité, des exacerbations de myasthénie grave. Au cours de ces essais, trois décès se sont produits pour lesquels le rôle de la ciprofloxacine ne peut être complètement écarté (une CPM chez un homme de 83 ans, une insuffisance cardiaque et rénale chez un homme de 80 ans, et une hémolyse chez un homme de 69 ans).

Cinquante-neuf essais cliniques (5) ont regroupé les données de 1 878 traitements par ciprofloxacine intraveineuse chez 1 869 patients, dont un tiers était âgé de plus de 60 ans. L'incidence globale des effets indésirables était de 15.8 %, avec 3 % d'arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable. La durée du traitement était corrélée positivement à l'incidence des effets indésirables.

Le profil de tolérance était similaire à celui de la forme orale de ciprofloxacine. Les effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques sont plus fréquents avec la forme orale alors que les élévations transitoires des enzymes hépatiques et, bien sûr, les réactions locales au site d'injection, sont plus fréquentes avec la forme intraveineuse. Les autres types d'effet indésirable sont rencontrés à des fréquences similaires avec la forme orale et avec la forme intraveineuse.

La ciprofloxacine est la fluoroquinolone la plus souvent incriminée dans les événements indésirables néphrotoxiques (incidence évaluée à 1 / 80 000 patients traités). Au contraire, les tendinopathies sont moins fréquentes avec la ciprofloxacine qu'avec la norfloxacine, la péfloxacine ou encore l'ofloxacine. La comparaison des incidences des effets indésirables entre l'ofloxacine et la ciprofloxacine est favorable à l'ofloxacine, exception faite des tendinopathies, des colites pseudo-membraneuses, des réactions de photosensibilité, et des troubles neuro-psychiatriques (98).

d. L'ofloxacine :

L'incidence globale des effets indésirables pendant les essais cliniques (60) était de 4.2 %. Les effets indésirables étaient responsables de l'arrêt du traitement dans 1,5 % des cas. L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux était de 2.64 %, suivis par les symptômes neurologiques rencontrés chez 0.89 % des patients, et les troubles cutanés rencontrés chez 0.53 % des patients.

La surveillance post-commercialisation a permis de mettre en évidence des effets indésirables plus rares. Il s'agit d'événements cardiovasculaires (46 cas pour 1.5 million de prescriptions) à type de tachycardie, de troubles tensionnels, voire de collapsus. Comme avec les autres fluoroquinolones, des élévations transitoires et réversibles des enzymes hépatiques, des élévations de la créatininémie, des leucopénies, des thrombopénies, des anémies, des arthralgies, des myalgies, des troubles visuels transitoires, des altérations du goût ont été rapportés.

Les effets indésirables graves, autre que les réactions cardiovasculaires, ont été des tendinopathies, des hépatopathies, des réactions de photosensibilité, des convulsions, des CPM, des vascularites, des réactions anaphylactiques, un cas de syndrome hémolytique et urémique, et un cas de diabète insipide néphrogénique réversible chez un homme jeune.

Par ailleurs, l'ofloxacine s'est singularisée, lors de la surveillance post-commercialisation en Allemagne portant sur 3.5 millions de patients traités, par un nombre significativement plus élevé de troubles psychiatriques comparé aux autres fluoroquinolones. Des dépressions, des réactions maniaques, des troubles anxieux, 67 cas d'hallucinations et 42 réactions psychotiques ont été notifiés, débutant en moyenne trois jours après le début du traitement, les symptômes étant réversibles à l'arrêt de celui-ci. A cela s'ajoute une fréquence plus élevée de troubles du sommeil, de cauchemars, d'insomnie (59).

e. L'énoxacine :

L' incidence globale des effets indésirables de l'énoxacine observée au cours des essais cliniques était de 6,2 %. Ils ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,6 % des patients (44).

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient les troubles gastro-intestinaux (3,8 %), suivies des troubles neurologiques (1,2 % des patients) et des réactions cutanées observées chez 0,6 % des patients (132).

Le potentiel phototoxique de l'énoxacine se situe entre celui de la loméfloxacin et celui des autres fluoroquinolones. Chez l'animal, l'énoxacine avait le potentiel épiléptogène le plus élevé des fluoroquinolones (74).

La surveillance après commercialisation a permis d'observer les autres effets de classe des fluoroquinolones, notamment des tendinopathies, des troubles cardio-vasculaires (arythmies, tachycardies), des anomalies des tests hépatiques et des hépatopathies médicamenteuses.

f. La loméfloxaciné :

La seule méta-analyse publiée des essais cliniques a été celle des essais menés aux Etats-Unis. Elle ne rapporte pas le taux d'incidence globale des effets indésirables, ni le taux d'effets indésirables sévères. Les autres études qui se sont intéressées à la tolérance de cette quinolone ont inclus de petits nombres de patients et font état d'une incidence globale de 7 % (107).

Une revue de la littérature (61), réalisée avant la mise sur le marché de la moxifloxaciné et de la lévofloxaciné, indique que la loméfloxaciné et l'énoxaciné sont les fluoroquinolones présentant la plus forte incidence (2,6 %) d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement.

La méta-analyse des essais américains (107) a inclus 2869 patients traités par loméfloxaciné :

- les effets indésirables gastro-intestinaux étaient observés chez 5,1 % des patients,
- les effets indésirables neurologiques chez 5,5 % des patients,
- les effets indésirables cutanés chez 2,4 % des patients (1,7 % de réactions d'hypersensibilité).
- les autres effets indésirables rapportés étaient des anomalies biologiques rencontrées chez 1,4 % des patients (élévation des enzymes hépatiques, de la bilirubinémie, de l'urée sanguine, hypokaliémie et thrombopénie).
- les effets indésirables graves n'étaient pas mentionnés.

Un article (10), analysant les données des essais cliniques et de la surveillance après mise sur le marché des fluoroquinolones, a rapporté que la loméfloxaciné avait une incidence significativement plus élevée de réactions indésirables neurologiques comparée à celle observée avec la ciprofloxaciné, l'ofloxaciné et la norfloxaciné. L'incidence des convulsions avec la loméfloxaciné était de 45 par million de prescriptions, comparée à 10 ou moins par million de prescription avec les autres principes actifs. De plus, significativement moins de convulsions induites par la loméfloxaciné ont été observées chez des patients présentant des antécédents neurologiques, comparées aux trois autres fluoroquinolones.

Les troubles du sommeil induits par la loméfloxaciné étaient observés avec une incidence similaire à celle de l'ofloxaciné, soit huit fois plus fréquents qu'avec les autres fluoroquinolones.

Par ailleurs, les réactions de photosensibilité étaient rapportées plus fréquemment avec la loméfloxacin que avec les autres fluoroquinolones. La Food Drug Administration a estimé qu'une phototoxicité induite par la loméfloxacin se rencontre dans 70 cas pour 100 000 prescriptions, alors qu'elle serait de 0,1/100 000 pour la ciprofloxacine et de 0,4/100 000 pour l'ofloxacine. Plusieurs cas ont nécessité une hospitalisation, ce qui a entraîné la rédaction d'un courrier adressé aux professionnels de santé aux Etats-Unis, afin d'attirer l'attention des prescripteurs.

g. La lévofloxacine :

L'incidence globale des effets indésirables pendant les essais cliniques était de 6,2 % (129). L'incidence des effets indésirables graves était de 1 % (21), et 3,7 % des patients ont arrêté leur traitement du fait d'effet indésirable (129).

Dans 2 larges essais, les symptômes gastro-intestinaux étaient les plus fréquents (1,8 % des patients), suivis des symptômes neurologiques (1 %), et dermatologiques (0,2 %). Les autres effets indésirables étaient :

- des vaginites (0,8 %),
- une altération du goût (0,2 %),
- une anxiété (0,1 %),
- une asthénie (0,1 %),
- une hypersudation (0,1 %),
- des réactions au site d'injection (< 0,1 %),
- des troubles visuels (< 0,1 %).

Des élévations transitoires des enzymes hépatiques, des éosinophiles et des leucopénies ont été observées dans moins de 2 % des cas (95).

Les effets indésirables graves ont été des tendinopathies, des épisodes psychotiques, des épisodes confusionnels, des convulsions, des hallucinations, des réactions phototoxiques, des réactions anaphylactiques, des torsades de pointe, une insuffisance rénale aiguë, des colites pseudomembraneuses, des anémies hémolytiques (patients présentant un déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase), des hallucinations et des hépatopathies fulminantes (62)(116).

h. La moxifloxaciné :

L'incidence globale des effets indésirables pendant les essais cliniques était de 27 %. L'incidence des effets indésirables graves était de 4 %, et 5 % des patients ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effet indésirable (134). Lors des études de phase III, la moxifloxaciné a entraîné :

- des nausées chez 8 % des patients,
- des diarrhées chez 6 % des patients,
- des céphalées chez 2 % des patients,
- des sensations vertigineuses chez 3 % des patients,
- des vomissements chez 2 % des patients,
- des douleurs abdominales chez 2 % des patients,
- des dyspepsies chez 1 % des patients,
- des élévations transitoires des enzymes hépatiques chez 1 % des patients,
- des altérations du goût chez presque 1 % des patients,
- un allongement asymptomatique du QT chez 2,5 % des patients (14).

Les effets indésirables graves étaient des tendinopathies, des phototoxicités, des convulsions, des tachycardies, des douleurs angineuses, des syncopes, des arythmies, des insuffisances cardiaques congestives, et un cas d'hépatopathie médicamenteuse a été rapportée chez un homme de 69 ans (115).

Tableau IV.- Incidences des effets indésirables induits par les fluoroquinolones lors des essais cliniques.

	incidence globale des effets indésirables	incidence des arrêts de traitement	incidence des effets indésirables graves	incidence des effets gastro- intestinaux	incidence des effets neurologi- ques	incidence des effets cutanés
norfloxacine (n = 1162)	4,9 %	< 1 %	-	4,6 %	1,2 %	0,8 %
péfloxacine (n = 1181)	8 %	2,2 %	-	5,6 %	0,9 %	2,2 %
ciprofloxacine (n = 9473)	9,3 %	1,5 %	0,6 %	4,8 %	1,4 %	1,0 %
ofloxacine (n = 15641)	4,2 %	1,5 %	-	2,64 %	0,89 %	0,53 %
énoxacine (n = 2407)	6,2 %	2,6 %	-	3,8 %	1,2 %	0,6 %
loméfloxacine (n = 2869)	-	2,6 %	-	5,1 %	5,5 %	2,4 %
lévofloxacine (n = 5388)	6,2 %	3,7 %	1 %	1,8 %	1 %	0,2 %
moxifloxacine (n = 4008)	27 %	5 %	4 %	19 %	5 %	-

4. Cas particulier des patients neutropéniques :

Alors que l'incidence des événements indésirables induits par les fluoroquinolones est plus élevée chez les patients neutropéniques par rapport à celle des patients non neutropéniques, le profil de tolérance est similaire et elles apparaissent au moins aussi sûres que les autres antibiotiques (74).

Lors du traitement prophylactique des neutropénies fébriles, les fluoroquinolones sont utilisées aux posologies habituellement administrées dans la population générale pendant un temps prolongé. Ces traitements sont associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables que chez les patients non neutropéniques. Les rashes et les troubles gastro-intestinaux sont les plus fréquents (110).

Lors du traitement d'un épisode infectieux chez des patients neutropéniques et lorsque la fluoroquinolone est le seul antibiotique administré, l'incidence des événements indésirables chez les patients neutropéniques était significativement plus élevée que chez les patients non neutropéniques (12,6 % et 6,4 %, respectivement. $P < 0,05$). Les posologies utilisées sont plus élevées que chez les patients non neutropéniques car l'absorption médicamenteuse est moindre chez les patients cancéreux du fait de la toxicité des chimiothérapies sur la muqueuse gastro-intestinale. L'incidence des événements indésirables était significativement plus élevée que l'incidence des événements indésirables lors du traitement prophylactique des neutropénies fébriles ($P < 0,05$), suggérant que des posologies élevées de fluoroquinolone sont plus toxiques que des posologies moindre pendant un temps prolongé. Là encore, les effets indésirables les plus fréquents étaient les rashes et les troubles gastro-intestinaux (110).

Lors du traitement curatif d'un épisode infectieux chez des patients neutropéniques et lorsque la fluoroquinolone était associée à un ou plusieurs autres antibiotiques, l'incidence des événements indésirables n'était pas significativement différente de celle observée lorsque la fluoroquinolone était utilisée en monothérapie. Toutefois, une néphrotoxicité était plus fréquente lorsque la fluoroquinolone était associée à un ou plusieurs autres antibiotiques que lorsque la fluoroquinolone était administrée seule (110).

II. PROFIL DE TOXICITÉ DES FLUOROQUINOLONES DANS LA POPULATION AGÉE :

Globalement, il est communément admis que l'incidence des effets indésirables médicamenteux est corrélée à l'âge et au nombre de médicaments prescrits. Les facteurs favorisant l'émergence d'effet indésirable sont (136) :

- la polymédication
- l'automédication
- l'intrication de pathologies aiguës et chroniques
- le manque d'essais thérapeutiques chez les sujets âgés
- la mauvaise observance thérapeutique.

1. La norfloxacin :

Les essais cliniques n'ont pas comparé la tolérance de la norfloxacin entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes.

Il n'existe que très peu d'études concernant la tolérance de la norfloxacin chez les sujets âgés. Une étude multicentrique randomisée (58) a inclus 343 patients âgés hospitalisés (moyenne d'âge 83 ans). Il s'agissait de patients souffrant d'infections du tractus urinaire, traités soit par norfloxacin 200mg toutes les 12 heures soit par pivmécillinam 200mg toutes les 8 heures, pendant 7 jours. Ont été exclus les patients souffrant d'une affection sous-jacente sévère, présentant une insuffisance rénale ou hépatique, aux antécédents d'allergie à une fluoroquinolone, ayant reçu une antibiothérapie les 7 jours précédents, et les patients traités avec des médicaments pouvant interagir avec la norfloxacin.

Cent soixante-huit patients dans le groupe norfloxaciné et 170 dans le groupe pivmécillinam étaient évaluables pour la tolérance du traitement. Deux patients dans le groupe norfloxaciné et six patients dans le groupe pivmécillinam ont présenté un effet indésirable. Les 2 patients traités par norfloxaciné ont présenté des symptômes gastro-intestinaux qualifiés de modérés et n'ont pas interrompu leur traitement. Les critères d'exclusion et une posologie diminuée de moitié par rapport à la posologie habituellement utilisée auraient pu influencer ces résultats.

Une étude suédoise (135) a analysé les effets indésirables induits par la norfloxaciné rapportés pendant 3 ans. Elle relatait que toutes les confusions et toutes les hallucinations étaient rapportées chez des patients âgés de plus de 65 ans. Dans tous les cas d'autres médicaments auraient pu contribuer à la symptomatologie. Cependant, alors que la norfloxaciné était arrêtée à chaque fois, les autres traitements étaient poursuivis sans réapparition de l'effet indésirable. En ce qui concerne les effets gastro-intestinaux rapportés, les plus graves (CPM) ont été observés chez des patients âgés de 77 à 82 ans.

Les cas d'effets indésirables, rapportés dans la littérature chez des sujets âgés, concernent la néphrotoxicité (insuffisance rénale aiguë (17) et syndrome néphrotique (45)), la toxicité hématologique (thrombopénies (22)(69)), et l'hépatotoxicité (15) de la norfloxaciné.

2. La péfloxaciné :

La péfloxaciné a peu été étudiée chez les personnes âgées. Une étude (18) a tenté d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la péfloxaciné, dans le traitement d'infections compliquées du tractus urinaire pendant 10 jours, chez 104 patients de tout âge. Cette étude a inclus des patients âgés et très âgés, 44 femmes âgées de 16 à 104 ans (moyenne d'âge 64 ans), et 60 hommes âgés de 16 à 93 ans (moyenne d'âge 60 ans).

26 effets indésirables ont été rapportés (25%), la moitié était des symptômes gastro-intestinaux, 17% étaient des réactions neurologiques, 17% étaient des réactions allergiques cutanées, 14% étaient des arthralgies et des myalgies. Les anomalies biologiques étaient des augmentations modérées, transitoires et réversibles des enzymes hépatiques, et des diminutions du nombre de plaquettes dans les limites inférieures de la normale.

Ces diminutions du nombre de plaquettes se sont produites chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Toutefois, l'incidence des effets indésirables n'a pas été analysée par tranche d'âge. 4 effets indésirables étaient considérés comme graves, dont 3 se sont produits chez des sujets âgés. Pas de décès n'a été rapporté, et 9 patients ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'un effet indésirable.

Une analyse (44) utilisant les données de la firme pharmaceutique commercialisant la péfloxaciné a inclus 1 200 patients. Parmi ceux-ci, 233 étaient âgés de 70 à 92 ans et ont présenté 19 effets indésirables, ce qui correspond à une incidence de 8% (incidence similaire à l'incidence de la population générale). De ces 19 effets indésirables, 13 étaient liés au tractus gastro-intestinal, nécessitant un arrêt du traitement chez 3 patients. Les tolérances neurologiques et rénales étaient similaires chez les patients âgés de moins de 70 ans à celles des patients âgés de 70 ans et plus, tout comme les incidences des anomalies biologiques.

Une étude sur 2 périodes (de 1985 à juillet 1992 d'une part, et du 1^{er} août 1992 au 31 décembre 1993 d'autre part) réalisée par une équipe du service de pharmacologie clinique de Nancy, a analysé 521 cas de tendinopathie induite par une fluoroquinolone. Il s'agissait de 409 tendinites et de 112 ruptures tendineuses. Les tendinites étaient bilatérales dans presque la moitié des cas.

Les moyennes d'âge étaient respectivement de 63 ans (25 à 84 ans) et de 62 ans. Plus d'un tiers des patients était âgé de plus de 60 ans.

Au cours de la seconde période d'étude, la péfloxaciné était le traitement incriminé dans 68% des cas, l'ofloxaciné dans 18% des cas, la norfloxaciné dans 9% des cas et la ciprofloxaciné dans 5% des cas (99)(109).

Une étude de 18 cas de thrombopénies, induites par la péfloxaciné, a été réalisée par le Centre de Pharmacovigilance de Nice (23). Dans 5 cas la péfloxaciné était le seul médicament administré. Le mécanisme physiopathologique est inconnu (toxicité directe ?).

Les patients étaient âgés en moyenne de 75 ans, avaient un poids moyen de 56 kg et étaient traités par 800 ou 1 600 mg de péfloxaciné par jour (13 à 18 mg/kg/jour). La thrombopénie est survenue 5 à 19 jours après le début du traitement et a disparu en 7 à 12 jours après l'arrêt de celui-ci.

Des arguments en faveur d'une toxicité dose-dépendante existe. En effet, la thrombopénie est d'installation progressive, elle ne s'aggrave pas lorsque le traitement est arrêté, elle est apparue parfois lors d'une augmentation posologique et elle a parfois régressé lors d'une réduction posologique.

Une thrombopénie pourrait être évitée en réduisant la posologie de péfloxacin à 400 mg/jour chez les sujets âgés de 70 ans et plus. Il est fortement conseillé de surveiller l'hémogramme de ces patients à risque.

Les autres cas d'effets indésirables, rapportés dans la littérature chez des sujets âgés, concernent la toxicité neurologique (confusions (3)(35) et convulsions (3)(28)) de la péfloxacin.

3. La ciprofloxacine :

Lors des phases II et III, les essais cliniques réalisés par la firme Bayer, en ce qui concerne la tolérance de la ciprofloxacine, avaient inclus 8 861 patients avec 1 356 effets indésirables rapportés chez 902 patients. Parmi ces patients, 375 étaient âgés de plus de 65 ans. L'article conclut à l'absence de différences statistiquement significatives entre les profils et les incidences des réactions indésirables, entre les sujets âgés de plus de 65 ans et les sujets plus jeunes. Toutefois, les données ne concernent que 64 effets indésirables chez les sujets âgés de plus de 65 ans comparés à 242 effets indésirables chez les sujets plus jeunes, la somme étant bien éloignée des 1 356 effets indésirables rapportés possiblement liés au traitement (104).

Par ailleurs, une méta-analyse (48) de 23 essais cliniques prospectifs contrôlés a examiné le profil de tolérance de la ciprofloxacine chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Dans ces essais 3 579 patients ont reçu de la ciprofloxacine. 898 patients (25.1 %) étaient âgés de 65 ans et plus, 287 ont reçu de la ciprofloxacine orale, 391 ont reçu de la ciprofloxacine intraveineuse, et 220 ont reçu successivement l'une et l'autre forme. La posologie, administrée aux sujets âgés, était réduite de moitié par rapport à celle administrée aux sujets plus jeunes.

Les données de cette étude, comparant les incidences des effets indésirables dans les deux groupes d'âge, sont rapportées dans les tableaux V et VI.

Globalement, il n'y a pas de différence dans les profils de tolérance de la ciprofloxacine entre les deux groupes d'âge. Les incidences des effets indésirables ne sont pas non plus significativement différentes dans les deux groupes d'âge et pour les trois voies d'administration combinées.

Tableau V.- Méta-analyse de 23 essais cliniques de Heyd et Haverstock : incidences des effets indésirables induits par la ciprofloxacine en fonction de l'âge des patients.

	patients âgés de moins de 65 ans (n = 2681)	patients âgés de plus de 65 ans (n = 898)
incidence globale des effets indésirables (%)	24	17,9
arrêt du traitement du fait de l'effet (%)	3,9	3,7
décès pouvant être en rapport avec l'effet (%)	0,5	1
incidence des effets gastro-intestinaux (%)	18,1	11,4
incidence des effets neurologiques (%)	6,6	4,9
incidence des troubles métaboliques (%)	10,4	7,1
incidence des symptômes généraux (%)	5,5	2,7
incidence des effets cutanés (%)	5,9	1,9
incidence des troubles cardio-vasculaires (%)	2,0	2,1
incidence des candidoses (%)	2,2	0,8
incidence des troubles psychiatriques (%)	1,9	1,8
incidence des troubles hématologiques (%)	1,5	1,3
incidence des troubles sensoriels (%)	1,4	0,1
incidence des symptômes respiratoires (%)	0,7	0,7
incidence des troubles musculo-squelettiques (%)	0,4	0,1
réactions locales au site d'injection (%)	3,6	2,5

Tableau VI.- Méta-analyse de Heyd et Haverstock : incidences globales des effets indésirables et incidences des effets indésirables graves induits par la ciprofloxacine en fonction de l'âge et de la voie d'administration.

	patients âgés de moins de 65 ans			patients âgés de plus de 65 ans		
	voie orale	voie IV	orale + IV	voie orale	voie IV	orale + IV
incidence globale des effets indésirables	20,7%	36,4%	16,9%	13,6%	20,7%	18,6%
incidence des effets indésirables graves	1,9%	7,7%	2,2%	1,4%	7,4%	1,8%

voie IV est la voie intraveineuse ; orale + IV est la succession des 2 voies d'administration orale et intraveineuse.

Comme montré dans le tableau VI, il est fait remarquer que l'incidence des effets indésirables graves tend à augmenter avec l'âge.

Treize décès (0.5%) ont été déclarés au cours de l'étude dans le groupe des patients de moins de 65 ans, et 9 décès (1%) dans le groupe des patients âgés de 65 ans et plus, décès pour lesquels le rôle de la ciprofloxacine n'a pu être complètement écarté.

Une étude américaine (112) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la ciprofloxacine dans le traitement d'infections diverses. Cette étude a inclus 2 018 patients, dont 385 sujets âgés de plus de 70 ans. L'incidence globale des effets indésirables au moins possiblement liés au médicament était de 14.8%. Les symptômes gastro-intestinaux avaient tendance à se produire plus fréquemment chez les sujets âgés, sans qu'aucune donnée chiffrée ne soit disponible.

Par ailleurs, des hallucinations ont été observées à quatre reprises, dont trois se sont produites chez les sujets âgés de plus de 70 ans.

Un décès était considéré possiblement lié au traitement. Il s'agissait d'un patient de 80 ans, recevant 1 000 mg de ciprofloxacine par jour pour pneumopathie et sepsis pendant 12 jours. Il est décédé d'une insuffisance cardiaque et rénale.

Soixante et un pour cent des patients, recevant à la fois de la théophylline et de la ciprofloxacine, avaient des taux de théophyllinémie augmentés en moyenne de 10 µg/mL. Le risque d'augmentation des taux de théophylline plasmatique apparaît être plus élevé chez les sujets âgés.

Une évaluation de 48 rapports d'interaction ciprofloxacine-théophylline a révélé une réduction de la clairance totale de la théophylline de 56 à 64 %, chez des sujets âgés en moyenne de 68,4 ans (130).

Une étude prospective randomisée multicentrique (42) a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance de la ciprofloxacine orale comparée à du cotrimoxazole, dans le traitement d'infections aiguës du tractus urinaire, chez des femmes âgées de 65 ans et plus (âgées de 63 à 102 ans, moyenne d'âge de 80,5 ans). Quatre-vingt-dix-huit d'entre elles vivaient à domicile, et 74 vivaient en institution. Deux cents soixante et une femmes étaient évaluables pour la tolérance médicamenteuse.

L'incidence des effets indésirables était de 17% (27% pour le cotrimoxazole), et un arrêt prématuré du traitement du fait de l'effet indésirable a été observé chez 2% des patientes. L'incidence des effets indésirables était de 25% dans le groupe de patientes traitées par ciprofloxacine et vivant à domicile, elle était de 7% dans le groupe de patientes traitées par ciprofloxacine et vivant en institution .

Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave ni de décès pouvant être imputés au traitement. Parmi les 22 événements indésirables rapportés à la suite de l'administration de ciprofloxacine, 14 concernaient le tractus gastro-intestinal (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales et constipation), 4 concernaient le système nerveux central (sensations de vertige et céphalées), les autres étaient des vaginites et des altérations du goût.

Une étude (102) qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement d'infection du tractus urinaire chez des sujets âgés, a inclus 25 patients âgés de 56 à 91 ans (moyenne d'âge de 70,4 ans). Cette étude rapporte 7 effets indésirables, lesquels étaient une éosinophilie, une éosinophilie associée à une leucopénie, une cristallurie asymptomatique, la présence de cylindres granuleux dans les urines dans un cas, un cas d'élévation de la créatininémie et de l'urée sanguine, et deux cas de nausées. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave, ni d'arrêt du traitement du fait d'effet indésirable. Toutefois, on ne connaît pas les posologies administrées, et le très petit nombre de patients inclus n'autorise aucune conclusion.

Bailey a analysé 14 cas de néphropathie induite par des fluoroquinolones et a rapporté un cas supplémentaire de néphrite interstitielle, induite par la ciprofloxacine au neuvième jour d'un traitement chez une femme de 73 ans. Les néphropathies étaient des néphrites interstitielles allergiques et des insuffisances rénales aiguës qui se manifestent entre 2 et 16 jours après le début du traitement. Treize d'entre elles étaient induites par la ciprofloxacine et une était induite par la norfloxacine (7).

Les mêmes cas ont également été analysés par Lo (75). Il en ressort que six patients étaient âgés de 65 ans et plus (2 autres étaient âgés de 64 ans), 8 des 15 patients recevaient un autre médicament néphrotoxique et un patient avait un rein unique.

Les patients sont revenus à leur état antérieur en 3 à 4 semaines en moyenne après l'arrêt du traitement (5 jours à 8 semaines), et 1 patient est décédé. Les néphrotoxicités se sont produites à des posologies faibles (200 mg toutes les 12 heures), indiquant que ce phénomène n'est pas entièrement dose-dépendant. Les facteurs de risque retenus étaient un âge supérieur à 60 ans, la présence d'autres médicaments néphrotoxiques et une posologie élevée de ciprofloxacine. Les mesures préventives pourraient être une hydratation suffisante et un pH urinaire maintenu acide.

Deux autres cas de néphrite interstitielle allergique et 2 autres cas d'insuffisance rénale aiguë induite par la ciprofloxacine chez des sujets âgés de 65 ans et plus ont été rapportés dans la littérature (1)(6)(105).

Une équipe espagnole a analysé 13 cas d'hépatotoxicité induite par 3 fluoroquinolones. Sept des patients étaient âgés de plus de 65 ans dont 2 sont décédés. 3 étaient traités par ciprofloxacine, 2 par norfloxacine et 2 par ofloxacine. Les hépatotoxicités rapportées étaient des cholestases et des insuffisances hépatocellulaires avec parfois des signes d'hypersensibilité associés. Ces effets indésirables se sont manifestés 1 à 11 jours après le début du traitement et ne sont pas dose-dépendants (78).

Un autre cas a été décrit chez un homme de 92 ans traité pour infection du tractus urinaire par 200 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures. Au troisième jour, il a présenté une hépatopathie médicamenteuse et est décédé une semaine plus tard (40).

La ciprofloxacine a été impliquée dans la survenue d'une lymphadénopathie angio-immunoblastique par deux fois. Il s'agissait de deux hommes âgés de 67 et 79 ans. Pour le premier, les symptômes ont débuté deux jours après l'arrêt d'un traitement de 7 jours par ciprofloxacine. Pour le second, les symptômes ont débuté au cinquième jour d'un traitement par ciprofloxacine.

Une lymphadénopathie angio-immunoblastique est une affection rare caractérisée par une lymphadénopathie généralisée, une fièvre, une hépatosplénomégalie, une anémie hémolytique auto-immune et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Elle est maintenant considérée comme un lymphome à cellules T. L'âge médian de début est de 60 ans.

Un antécédent d'exposition à divers agents est retrouvé dans presque un tiers des cas (pénicilline, griséofulvine, sulfamide). La physiopathologie est peu comprise. Le pronostic est mauvais en dépit du traitement. La médiane de survie est d'environ 1,5 an et seuls 30% des patients survivent plus de deux ans (65).

Les autres cas d'effets indésirables, rapportés dans la littérature chez des sujets âgés, concernent les toxicités digestive (CPM (20)(31)(77)), neurologique (confusions (79), convulsions (122) et hallucinations (55)), cutanée (vascularites (120)(25)(73), nécrolyse épidermique (125) et érythème polymorphe (56)), musculo-squelettique (exacerbations de myasthénies graves (88)(108)), hématologique (thrombocytopénie (123)) et ophtalmologique (neuropathie optique bilatérale toxique (49)) de la ciprofloxacine.

4. L'ofloxacine :

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés (121), incluant 2 197 patients traités par ofloxacine 400 mg par jour pendant 3 à 10 jours a rapporté les incidences des effets indésirables par tranche d'âge. Parmi les 2 197 patients, 76 étaient âgés de 66 à 75 ans, et 5 patients avaient plus de 75 ans. Dans le premier groupe, l'incidence des effets indésirables était de 6.6 % et dans le second groupe, elle était de 20 %. Il est conclu qu'il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence des effets indésirables avec l'âge.

Une méta-analyse des essais cliniques de l'ofloxaciné réalisés au Japon et en Europe a étudié les incidences globales des effets indésirables en fonction de l'âge, incluant 16 000 patients . L'incidence globale des effets indésirables chez les moins de 50 ans était de 3.6 %, entre 50 et 70 ans elle était de 3.6 %, et chez les plus de 70 ans elle était de 3.2 %. La taille de chaque échantillon n'est pas connue (44).

En Italie, la firme commercialisant l'ofloxaciné a réalisé des essais cliniques chez des sujets âgés de 65 ans et plus (39). Ils concernaient 553 patients souffrant de différentes infections. 75 % des patients avaient une ou plusieurs co-morbidités, et 72,3 % prenaient un ou plusieurs médicaments. La posologie quotidienne variait entre 400 mg et 800 mg. La durée du traitement était de moins de 4 jours pour 2 % des patients, 4 à 7 jours pour 36 % d'entre eux, et plus de 8 jours pour les 62 % restants.

Un total de 21 effets indésirables était rapporté chez 19 patients (3,44 %). Les effets indésirables se sont répartis de la manière suivante :

- 31,6 % chez les patients âgés de 65 à 70 ans,
- 36,8 % chez les patients âgés de 71 à 75 ans,
- 15,8 % chez les patients âgés de 76 à 80 ans,
- 15,8 % chez les patients âgés de plus de 80 ans.

Quatorze des 19 patients (73,8 %) avaient une co-morbidité et 12 (63,2 %) prenaient au moins un autre médicament. Le traitement était arrêté par 3 patients, 2 présentaient des épigastralgies et le dernier des nausées et des diarrhées.

L'analyse conclut que l'incidence des effets indésirables est comparable aux données des autres études concernant l'ofloxaciné dans des populations plus jeunes.

Une analyse des déclarations spontanées, sur une période de 2,5 ans, à la Drug Safety Group de la firme Hoechst en république fédérale allemande, a répertorié 955 cas d'effets indésirables lors d'un traitement par ofloxaciné. Pour 172 des patients l'âge était inconnu, 501 patients avaient moins de 60 ans, et 282 avaient plus de 60 ans. Cette analyse a échoué à définir des groupes de patients à risque (59).

Les autres cas d'effets indésirables, rapportés dans la littérature chez des sujets âgés, concernent les toxicités digestive (CPM (41)(31)), neurologique (convulsions (126)(57)), cutanée (vascularites (101)(52)(97)), et hépatique (insuffisance hépatocellulaire (43)) de l'ofloxacin.

5. L'énoxacin :

Il n'existe pas de données en ce qui concerne l'incidence par tranches d'âge des effets indésirables induits par l'énoxacin, dans les essais cliniques et les méta-analyses publiés.

Une étude (33) de l'effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxacin a inclus 10 sujets âgés de 66 à 80 ans et 10 sujets âgés de 21 à 42 ans. Les patients avaient reçu oralement une dose unique de 600 mg. Les deux effets indésirables observés concernaient le groupe des patients âgés. Il s'agissait pour l'un d'arthralgies, et pour l'autre de nausées et de vomissements.

Une autre étude finlandaise (54) a inclus 67 patients âgés qui étaient âgés de 67 à 95 ans (moyenne d'âge : 82 ans), traités par 200 ou 400 mg d'énoxacin toutes les 12 heures pour des infections du tractus urinaire. Les 4 convulsions observées l'étaient chez des patients avec des antécédents de crises convulsives.

Un cas de tendinopathie induite par l'énoxacin dans la population âgée était rapporté dans la littérature (53).

6. La loméfloxacin :

L'analyse des essais cliniques réalisés aux Etats-Unis, ayant inclus 2869 patients, a rapporté que l'incidence des effets indésirables chez les patients âgés traités par loméfloxacin était similaire à celle observée chez les patients plus jeunes. Toutefois, aucune donnée chiffrée n'était décrite (107).

Une étude comparative (64) a inclus 232 patients traités par lévofloxaciné et 229 patients traités par loméfloxaciné pour des infections du tractus urinaire. La moyenne d'âge des patients traités par lévofloxaciné était de 65,4 ans (22 à 88 ans), et celle des patients traités par loméfloxaciné était de 63,3 ans (22 à 87 ans). Cette étude ne compare pas l'incidence des effets indésirables par tranche d'âge. Toutefois, bien que les incidences globales des réactions indésirables soient similaires à celles qui sont habituellement rapportées dans la littérature, l'incidence des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement était elle nettement plus élevée (6,1% versus 2,6%).

Une étude de surveillance des réactions de photosensibilité induites par la loméfloxaciné, réalisée au Japon pendant deux ans, a inclus 4276 patients (4). Les critères d'exclusion étaient des antécédents d'allergie à une fluoroquinolone, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévères, les femmes enceintes et allaitantes, et les patients âgés de moins de 16 ans. Les patients étaient traités pour diverses infections à la posologie de 100 ou 200 mg toutes les 8 ou 12 heures. Les patients étaient avertis de la possibilité de survenue d'une telle réaction.

Une réaction phototoxique était observée chez 44 patients (1,03%). Elle était légère pour 17 patients (38,6%), modérée pour 25 patients (50,8%), et sévère pour 1 patient.

L'incidence de cette phototoxicité était significativement plus élevée chez les patients de sexe masculin, les agriculteurs, les patients présentant des co-morbidités, les patients traités auparavant par une quinolone et les patients âgés de 60 ans et plus. Trois réactions phototoxiques (0,3%) étaient observées chez les patients âgés de moins de 40 ans, également 3 (0,3%) chez les patients âgés de 40 à 59 ans, alors que 38 de ces réactions (2,1%) étaient observées chez les patients âgés de 60 ans et plus.

Un cas de photodermatose bulleuse induite par la loméfloxaciné a été rapporté chez un homme de 68 ans (29).

7. La lévofloxacin :

Une étude de surveillance post-commercialisation au Japon a révélé une augmentation significative de l'incidence des effets indésirables secondaires à la lévofloxacin chez les sujets âgés : 2.2% versus 1.1%, $P < 0.05$. Des différences raciales n'ont pas été observées (9).

Une étude (24) menée chez 24 sujets sains recevant une dose unique de 500 mg de lévofloxacin, et surveillés jusqu'à 36 heures après l'administration médicamenteuse a trouvé que l'incidence des effets indésirables était similaire chez les sujets jeunes et âgés. Il s'agit de 12 sujets jeunes âgés de 18 à 40 ans et de 12 patients âgés de 65 ans et plus. 6 effets indésirables ont été observés dont 2 se sont produits chez les patients âgés de 65 ans et plus, aucun n'était grave et aucun n'a nécessité l'arrêt du traitement. Le très petit nombre de patients inclus limite l'intérêt de cette étude.

Les autres cas d'effets indésirables, rapportés dans la littérature chez des sujets âgés, concernent les toxicités cardiaque (complexes de tachycardie ventriculaire (111)), cutanée (nécrolyse épidermique (32)), et hépatique (insuffisances hépatocellulaires (64)(116)) de la lévofloxacin.

8. La moxifloxacin :

Il n'existe aucune donnée publiée sur la tolérance de la moxifloxacin chez les sujets âgés.

Un cas d'hépatotoxicité était rapporté chez un homme de 69 ans (115).

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE PROSPECTIVE

I. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :

L'étude prospective a été réalisée sur une période de 6 mois, dans le service de gériatrie du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, sous la direction du Professeur Paille.

L'objectif de cette étude était de répertorier tous les effets inattendus, survenus au cours de l'hospitalisation, qui auraient pu être induits par une fluoroquinolone, et d'en analyser leurs circonstances d'apparition.

1. Matériel et méthode :

A l'aide d'une fiche de recueil d'information (annexe 3), tous les traitements des patients hospitalisés entre le 15 juillet 2002 et le 15 janvier 2003 étaient analysés. Les fiches étaient complétées à l'aide des dossiers médicaux, des dossiers infirmiers, des feuilles de prescription, des résultats des examens complémentaires et biologiques, et des lettres de sortie.

Étaient exclus de l'étude, les patients de moins de 65 ans, les patients en hébergement pendant moins de 48 heures, et les patients non sortis du service à la date du 17 février 2003.

Pour chaque patient hospitalisé pendant cette période, une fiche était remplie recueillant les données suivantes :

- l'âge du patient,
- le sexe,
- les dates d'entrée et de sortie,
- leur devenir à la sortie
- la présence ou non d'une antibiothérapie.

Quand les patients avaient été traités par une fluoroquinolone, des données supplémentaires étaient recueillies :

- nature du principe actif,
- la posologie,
- le rythme et la voie d'administration,
- la durée et l'indication du traitement,
- le poids et la créatininémie du patient,
- la présence ou non d'anomalies biologiques et leur évolution,
- la présence ou non d'anomalies à l'électrocardiogramme et leur évolution,
- les apports hydriques et l'état de la diurèse,
- l'existence ou non d'une consommation d'alcool et de café, l'existence ou non d'un tabagisme présent ou ancien,
- les antécédents, les co-morbidités et les traitements associés.

Si un effet inattendu survenait au cours de l'hospitalisation, il faisait l'objet d'une déclaration au Centre Régional de pharmacovigilance, où le score d'imputabilité était calculé selon les critères de Bégaud (12).

Toutes les semaines, les patients hospitalisés étaient inclus. A cette occasion, les cahiers de chaque secteur répertoriant toutes les entrées étaient consultés, afin de détecter les patients non inclus par le premier moyen d'investigation.

Les clairances de la créatinine étaient calculées selon la formule de Cockcroft et Gault (cf : p6).

2. Les patients :

Le champ de l'étude englobait 297 patients, 65,7 % de femmes (n =195) et 34,3 % d'hommes (n =102). L'âge des patients variait de 65 à 101 ans, avec une moyenne d'âge de 83 ans. Quatre-vingt-neuf patients (30 %) étaient âgés de 65 à 79 ans, et 208 (70 %) avaient au moins 80 ans.

L'antibiothérapie concernait plus de la moitié des cas étudiés, à savoir 158 (53,2 % des patients). Parmi eux, 70 étaient traités par fluoroquinolone, soit 44,3% des antibiothérapies prescrites.

II. RÉSULTATS :

Soixante-dix patients ont reçu soixante-treize traitements par fluoroquinolone, ils étaient âgés de 65 à 101 ans et la moyenne d'âge était de 83,7 ($\pm$ 7,2 ans).

Tous les patients ont consommé d'autres médicaments de manière concomitante, et tous les patients sauf un présentaient des co-morbidités. La clairance de la créatinine de ces patients était en moyenne de 36,94 mL/mn ($\pm$ 16,49 mL/mn). La durée moyenne de traitement était de 10,7 jours ($\pm$ 6,9 jours).

Douze patients sont décédés, aucun n'avait présenté d'effet indésirable induit par une fluoroquinolone.

L'ofloxacine (Oflozet®) était administrée à 37 patients, à la posologie de 200 mg toutes les 12 heures pour 20 patients, de 200 mg toutes les 24 heures pour 16 patients, et de 200 mg toutes les 48 heures pour le patient restant.

Dix-sept patients étaient traités par voie veineuse, 9 patients étaient traités par voie orale, et les 11 patients restants étaient traités successivement par l'une puis l'autre voie. Elle était utilisée surtout dans le traitement d'infections respiratoires, mais aussi dans le traitement d'infections urinaire et de pyélonéphrites, de septicémie, d'infections cutanées, d'angiocholite, d'abcès digestifs, de diarrhées bactériennes, et d'ostéite. Six effets indésirables étaient possiblement induits par l'ofloxacine.

La norfloxacin (Noroxine®) était administrée à 27 patients, à la posologie de 400 mg toutes les 12 heures pour 26 d'entre eux, et de 400 mg toutes les 24 heures pour le patient restant. Elle était utilisée pour le traitement d'infections urinaires basses non compliquées, et aucun de ces patients n'a présenté d'effet indésirable.

La ciprofloxacine (Ciflozet®) était administrée à 9 patients, à la posologie de 500 mg toutes les 12 heures pour 6 patients, de 500mg toutes les 24 heures pour 1 patient, de 200 mg toutes les 12 heures pour 1 patient, et de 200 mg toutes les 24 heures pour le patient restant. Elle était administrée par voie veineuse pour 2 patients, par voie orale pour 4 patients, et ces deux voies ont été utilisées successivement pour les 3 patients restants. Elle était utilisée dans le traitement d'infections respiratoires, d'abcès digestifs, de sigmoïdite, de septicémie, d'infection cutanée, d'infection urinaire et de pyélonéphrite. Trois effets indésirables étaient possiblement induits par la ciprofloxacine.

Quarante-huit patients (68,6 %) ont reçu une autre antibiothérapie au cours de leur hospitalisation. Trente-deux patients (62,75 %) ont reçu un autre antibiotique, 14 ont reçu deux autres antibiotiques (27,45 %), et 5 ont reçu 3 autres antibiotiques (9,80 %). Il s'agissait d'une double antibiothérapie par fluoroquinolone associée, soit à de l'amoxicilline-acide clavulanique soit à de la ceftriaxone, pour 26 patients (81,25 % des patients ayant reçu deux antibiotiques). Pour la majorité des patients ayant reçu 3 antibiotiques, il s'agissait d'une triple antibiothérapie par fluoroquinolone associée au métronidazole et à la ceftriaxone (9 des 14 cas).

III. LES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES :

1. Notion d'informativité :

L'informativité d'un dossier d'effet indésirable médicamenteux est constituée par l'inventaire des données utiles au diagnostic étiologique que contient ce dossier. L'informativité chronologique et l'informativité sémiologique permettent de calculer l'imputabilité du médicament. L'évaluation de l'informativité permet de fixer la légitimité de l'imputation.

2. Calcul de l'imputabilité :

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque a été fait selon la méthode d'imputation française actualisée par Bégaud en 1985 (11). L'imputabilité intrinsèque repose sur deux types de critères : les critères chronologiques et les critères sémiologiques.

Les critères chronologiques concernent l'administration du médicament, l'arrêt du médicament et sa réintroduction.

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être très suggestif, compatible ou, incompatible.

L'évolution de l'effet inattendu ou toxique présumé après l'arrêt du médicament peut être non suggestive (absence de régression de troubles réversibles ou régression complète des troubles sans que le médicament ait été arrêté), suggestive (régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt), ou non concluante. Une évolution non concluante peut être une régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou une évolution inconnue, ou un recul insuffisant, ou des lésions de type irréversible, ou enfin, un médicament non arrêté.

Les critères chronologiques (C) sont combinés afin d'obtenir une table de décision :

Tableau VII. - Table de décision combinant les critères chronologiques.

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	très suggestif			compatible		incompatible	
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

C₃ : chronologie vraisemblable ; C₂ : plausible ; C₁ : douteuse ; C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament ; R(+): positive, l'évènement récidive ; R(0) : non faite ou non évaluable ; R(-) : négative, l'évènement ne récidive pas.

Les critères sémiologiques concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

Pour la sémiologie proprement dite il y a deux possibilités. Soit elle est évocatrice du rôle de ce médicament et/ou il existe un facteur très favorisant et bien validé (il peut s'agir d'une maladie, d'un état physiologique sous-jacent, ou d'une interaction médicamenteuse), soit il existe d'autres éventualités sémiologiques.

Pour l'autre explication non médicamenteuse, soit elle est absente (après bilan approprié), soit elle est possible (non recherchée ou présente).

Pour les examens complémentaires spécifiques, il existe trois possibilités. Soit ils sont positifs, soit ils sont négatifs, et enfin, soit ils ne sont pas disponibles.

Les critères sémiologiques sont combinés afin d'obtenir une table de décision :

Tableau VIII.- Table de décision combinant les critères sémiologiques.

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L(+): test de laboratoire positif; L(0): test non disponible pour le couple événement-médicament considéré; L(-): test négatif (ceci impose qu'il soit sensible). S₃: sémiologie vraisemblable; S₂: plausible; S₁: douteuse.

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

Tableau IX.- Table de décision de l'imputabilité

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

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

3. Description des cas :

Neufs évènements indésirables (12,3 %) étaient détectés au cours de ces 6 mois d'enquête. Ces évènements étaient observés chez 5 patients (7,1 %), 3 femmes et 2 hommes, qui étaient âgés de 80 à 92 ans (moyenne d'âge de 87,4 ans).

Trois évènements indésirables concernaient le système nerveux central, deux concernaient l'appareil musculo-squelettique, deux autres concernaient l'appareil digestif, un concernait le tissu cutané et le dernier concernait l'appareil génital.

Trois patients étaient traités par ofloxacine, un l'était par ciprofloxacine et la dernière était traitée successivement par l'une puis par l'autre de ces molécules. Aucun effet indésirable n'a été induit par la norfloxacine.

Les caractéristiques des observations décrites sont résumées dans le tableau X.

a. Premier cas :

Une patiente âgée de 92 ans, hospitalisée pour thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, était traitée oralement par ciprofloxacine (Ciflox ®) 500 mg toutes les 12 heures pour une infection urinaire sur sonde documentée (*Klebsiella pneumoniae*).

Au huitième jour du traitement, la patiente a présenté un syndrome confusionnel, associé à une agitation et à des propos délirants. La ciprofloxacine était arrêtée et les symptômes ont disparu spontanément, en moins de 24 heures.

Il n'a pas été réalisé d'explorations neurologiques complémentaires à l'occasion de cet épisode confusionnel. Un scanner cérébral, réalisé deux mois auparavant, montrait de multiples lacunes et des calcifications séniles des noyaux gris centraux .

La clairance de la créatinine était calculée à 40 mL/mn. Il co-existait une discrète hyponatrémie au début du traitement (sodium : 132 mmol/L), qui s'est corrigée au cours du traitement.

Les antécédents et co-morbidités de cette patiente étaient une épilepsie, une polyarthrose sévère, une prothèse de genou droit, une ostéoporose avec tassement vertébral comprimant le sciatique poplité externe droit et fracture du col fémoral gauche.

Par ailleurs, elle était traitée par carbamazépine (Tegretol ®), une association de calcium et de vitamine D (Cacit D3 ®), miansérine (Athymil ®), oméprazole (Mopral ®), sulfate de morphine (Skenan ®), fluindione (Previscan ®), lorazépam (Temesta ®), paracétamol (Dafalgan ®), macrogol (Forlax ®) et célécoxib (Celebrex ®).

L'imputabilité du médicament était plausible, son score : I2 (C2 S2).

b. Deuxième cas :

Un homme de 90 ans, hospitalisé pour une pneumopathie basale gauche, a présenté par la suite une pneumopathie d'inhalation. Il a alors été traité par ornidazole (Tiberal ®) par voie intraveineuse 1g par 24 h, ceftriaxone (Rocéphine ®) 1g par voie sous-cutanée par 24 h, et ofloxacine (Oflocet ®) par voie intraveineuse 200 mg toutes les 12 heures.

Il a présenté, au dixième jour du traitement, une agitation associée à un syndrome confusionnel et à un comportement agressif. L'ornidazole et l'ofloxacine étaient arrêtés et les symptômes ont disparu spontanément en 48 heures.

L'électroencéphalogramme s'est avéré normal et le scanner cérébral montrait une atrophie cérébelleuse et cortico-sous-corticale associée à une majoration du volume ventriculaire, conformes à l'âge. La clairance de la créatininémie était calculée à 31 mL/mn. Le patient présentait également une très discrète hyponatrémie avec une natrémie à 134 mmol/L.

Il avait comme antécédents une hypertension artérielle, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, une polyarthrose, un ulcère gastrique, un accident ischémique transitoire et une arythmie complète par fibrillation auriculaire paroxystique. Les co-morbidités étaient un diabète insulino-nécessitant, une tachy-arythmie par fibrillation auriculaire, une gastrite aiguë, une hypertrophie bénigne de la prostate et un syndrome démentiel débutant.

Le patient était également traité par insulinothérapie, digoxine, furosémide (Lasilix), amiodarone (Cordarone®), pantoprazole (Eupantol®), énoxaparine sodique (Lovenox®), néfopam (Acupan®), paracétamol (Prodafalgan®), et par aérosols de terbutaline (Bricanyl®) et d'ipratropium bromure (Atrovent®). Deux mois plus tard, le patient a présenté un nouvel épisode confusionnel alors qu'il était traité par ceftriaxone et métronidazole (Flagyl®), épisode spontanément résolutif à l'arrêt du traitement.

L'imputabilité du médicament était plausible, son score : I2 (C2 S2).

3. Troisième cas :

Une femme de 88 ans, hospitalisée pour thrombose veineuse bilatérale et embolie pulmonaire, a présenté une pneumopathie basale gauche et du segment de Fowler qui a motivé un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) 1g toutes les 8 heures par voie intraveineuse et ofloxacine 200 mg toutes les 12 heures, également par voie intraveineuse. Au quatrième jour du traitement, elle a présenté une éruption prurigineuse au niveau du dos et du thorax, pour laquelle un traitement par cétirizine (Zyrtec®) était initié. Elle n'avait, par ailleurs, aucun antécédent d'allergie.

Au cinquième jour de la double antibiothérapie, elle a présenté une crise convulsive tonico-clonique généralisée qui a cédé à l'administration par voie intraveineuse directe de clonazépam (Rivotril®). L'ofloxacine était arrêtée, alors que l'association amoxicilline-acide clavulanique était poursuivie selon les mêmes modalités, et la patiente n'a pas présenté de nouvel épisode convulsif ni reçu d'autre traitement anti-convulsivant. Lors de la crise convulsive, la patiente était retrouvée sans son masque à oxygène et sa saturation en oxygène n'était que de 80%. La possibilité d'un bas débit cérébral était également évoqué et la dopamine était augmentée.

Il n'y a pas eu d'exploration neurologique complémentaire. La clairance de la créatinine était calculée à 34 mL/mn.

Ses antécédents comportaient une hypertension artérielle, la notion de trouble du rythme, une hernie hiatale, et un prolapsus utérin opéré. Elle présentait également une insuffisance mitrale sévère, une insuffisance cardiaque globale avec hypertension artérielle pulmonaire et foie cardiaque, et une plaie variqueuse du membre inférieur droit.

Les traitements associés étaient une héparinothérapie, de la dopamine, de l'amiodarone (Cordarone®), du furosémide (Lasilix®), de l'oméprazole (Mopral®), de la fluindione (Previscan®), et donc de la cétirizine.

La patiente est sortie du service deux mois plus tard, sans avoir présenté de nouvelle éruption cutanée ni de nouvelle crise convulsive.

L'imputabilité du médicament pour l'éruption cutanée était douteuse, son score I1 (C1 S1). Celle de la crise convulsive était plausible, son score : I2 (C2 S2).

d. Quatrième cas :

Un homme de 87 ans était hospitalisé pour un épisode convulsif, dans un contexte d'éthylisme chronique, qui a permis de mettre en évidence une pneumopathie basale gauche. Le premier jour d'hospitalisation était débutée une double antibiothérapie orale par amoxicilline-acide clavulanique 1g toutes les 8 heures et ofloxacine 200 mg toutes les 12 heures.

Il a été traité pendant 9 jours et au dixième jour le traitement était adapté aux résultats de l'examen cyto-bactériologique des crachats qui retrouvait une infection à staphylocoque (coagulase négative) et candida paraphylosis. L'ofloxacine était poursuivie à la même posologie mais la voie intraveineuse succédait à la voie orale. L'association amoxicilline-acide clavulanique était arrêtée, remplacée par du métronidazole 500 mg toutes les 8 heures par voie intraveineuse et de la ceftriaxone 1g par 24 heures en sous-cutanée.

Il a fait une chute lors de sa deuxième nuit d'hospitalisation et s'est fracturé le col du fémur. Il a été traité chirurgicalement avec pose d'une prothèse intermédiaire de hanche gauche.

Dix jours plus tard, c'est-à-dire 12 jours après le début du traitement par ofloxacine, il s'est plaint d'une douleur au niveau des deux épaules. Quatre jours plus tard, jour de l'arrêt de la triple antibiothérapie, un bilan radiologique montrait une rupture de la coiffe des rotateurs de l'épaule droite et un conflit sous-acromiale au niveau de l'épaule gauche. La conduite thérapeutique adoptée était la mise au repos des tendons et l'administration d'antalgiques.

La clairance de la créatinine du patient était calculée à 56 mL/mn.

Ses antécédents comportaient une hypertension artérielle, une arythmie complète par fibrillation auriculaire, un éthylisme chronique, une dépression réactionnelle, une hyperuricémie et une prothèse de genou droit. Il présentait également une cirrhose hépatique, compliquée d'un épisode d'hémorragie digestive, pour laquelle il a bénéficié d'une sclérose de varices oesophagiennes et d'une transfusion de culots globulaires. Les explorations digestives retrouvaient aussi un ulcère bulbaire et une diverticulose colique.

Les traitements associés étaient de l'énalapril associé à de l'hydrochlorothiazide (Corenitec®), une vitaminothérapie (B1, B6), de la fluoxétine (Prozac®), de l'allopurinol (Zyloric®), de l'acide folique (Speciafoldine®), du fumarate ferreux (Fumafer®), du paracétamol (Prodafalgan®), de l'énoxaparine sodique (Lovenox®), du néfopam (Acupan®), du clonazépam (Rivotril®), et du Trileptal®.

L'imputabilité du médicament était douteuse, son score : I1 (C1 S1).

e. Cinquième cas :

Une femme âgée de 80 ans était hospitalisée pour altération de l'état général et troubles du transit à type de diarrhées d'étiologie indéterminée. A l'entrée, un traitement probabiliste par ofloxacin intraveineuse 200 mg toutes les 12 heures, métronidazole intraveineux 500 mg toutes les 8 heures et ceftriaxone sous-cutanée 1g par 24 heures était débuté.

Dix jours plus tard, elle a présenté une vulvo-vaginite d'évolution favorable sous traitement local par nystatine (Polygynax®).

Deux semaines plus tard, elle a présenté un syndrome infectieux sévère faisant porter le diagnostique de septicémie avec, comme point d'appel, une infection urinaire documentée à E. Coli et une pyélonéphrite authentifiée par échographie. Un traitement était débuté par céfotaxime (Claforan®) 1g toutes les 8 heures et ofloxacin 200 mg toutes les 12 heures, par voie intraveineuse. Trois jours plus tard, du métronidazole 500 mg toutes les 8 heures par voie intraveineuse était associé. Devant l'absence d'amélioration clinique et biologique, sept jours après le début de l'ofloxacin, celle-ci était arrêtée ainsi que le céfotaxime. Ils ont été remplacés par de la ciprofloxacine 200 mg toutes les 12 heures et du ceftazidime 1g toutes les 8 heures, par voie intraveineuse. Le métronidazole était poursuivi selon les mêmes modalités. L'évolution était alors favorable et la triple antibiothérapie était arrêtée 3 semaines plus tard.

Au neuvième jour de cette triple antibiothérapie, la présence de Candida albicans était remarquée dans les selles et, *a posteriori*, le diagnostique immunologique de candidose était posé. L'évolution était favorable sous fluconazole (Triflucan®).

Six semaines après l'arrêt de la dernière triple antibiothérapie, la patiente a présenté un nouvel épisode diarrhéique et les explorations mettaient en évidence la présence de Clostridium difficile dans les selles. La recto-sigmoïdoscopie s'est avérée normale, mais une coloscopie n'a pu être réalisée en présence de contre-indication à l'anesthésie générale. L'évolution était favorable sous métronidazole.

Quelques jours plus tard, elle a présenté un nouvel épisode infectieux clinique et un syndrome infectieux biologique. Les explorations ont permis de retrouver une infection urinaire à Klebsiella pneumoniae. Au métronidazole intraveineux 500 mg toutes les 8 heures était associés de l'ofloxacin intraveineuse 200 mg toutes les 12 heures et de la ceftriaxone sous-cutané 1g par 24 heures, administrés pendant 9 jours.

Cinq jours après l'arrêt de ce traitement, la patiente a été victime d'une chute lors d'un travail de kinésithérapie. Elle s'est plainte de douleurs de la région thoracique qui a motivé un bilan radiographique. Il ne retrouvait ni lésion pleuro-pulmonaire ni lésion costale. Trois jours plus tard, la patiente s'est plainte de douleurs au niveau de l'épaule droite, la radiographie montrait une rupture de la coiffe des rotateurs. La conduite thérapeutique adoptée était la mise au repos des tendons lésés et l'administration d'antalgiques. A sa sortie, un mois plus tard, la patiente était toujours algique.

Les anomalies biologiques retrouvées, en dehors du syndrome inflammatoire, étaient une hyperthyroïdie et une hyponatrémie qui révélait une insuffisance surrénalienne. La clairance de la créatinine calculée était de 58 mL/mn.

Les antécédents de la patiente étaient des infections urinaires récurrentes, une hypertension artérielle, une fibrillation auriculaire compliquée de multiples embols et d'hémiplégie droite, un ulcère gastrique, une appendicectomie et une cholécystectomie. Elle présentait également une cardiopathie hypertensive, un diabète non insulino-dépendant, une hyperthyroïdie, une insuffisance surrénalienne, une insuffisance mitrale, une ischémie mésentérique et une antrite.

Les autres traitements étaient furosémide, trinitrine (Risordan®), fluindione, insulinothérapie puis metformine (Glucophage®), carbimazole (Neomercazole®), oméprazole (Mopral®), céliprolol (Celectol®), hydrocortisone, phloroglucinol (Spasfon®), paracétamol (Prodafalgan®) et tramadol (Topalgic®).

L'imputabilité du médicament, pour les 4 effets indésirables, était douteuse. Leur score : I1 (C1 S1).

Tableau X.- Caractéristiques des patients ayant présenté des effets indésirables au cours de l'étude réalisée dans le service de gériatrie du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy.

	sexe	âge	Clcréat mL/mn	traitement	posologie mg/h	effet indésirable	J	gravité	évolution	I
cas n°1	F	92 ans	40	CIFLOX®	500 /12	confusion et agitation	8	modérée	favorable en 24 h	I2
cas n°2	M	90 ans	31	OFLOCET®	200 /12	confusion agitation agressivité	10	modérée	favorable en 48 h	I2
cas n°3	F	88 ans	34	OFLOCET®	200 /12	convulsion	5	grave	favorable sous RIVOTRIL®	I2
						éruption cutanée	4	non grave	favorable sous ZYRTEC®	I1
cas n°4	M	87 ans	56	OFLOCET®	200 /12	Rupture coiffe des rotateurs et tendinite contro- latérale	12	grave	pas de guérison 1 mois après	I1
cas n°5	F	80 ans	58	OFLOCET®	200 /12	vaginite	10	non grave	favorable sous Nystatine	I1
				CIFLOX®	200 /12	mycose digestive	9	non grave	favorable Sous fluconazole	I1
						diarrhées avec clostridium difficile	63	non grave	favorable sous FLAGYL®	I1
				OFLOCET®	200 /12	rupture unilatérale coiffe des rotateurs	17	grave	pas de guérison 1 mois après	I1

F : Feminin ; M : Masculin ; Clcréat : clairance de la créatinine calculée d'après la formule de Cockcroft ; poso : posologie et rythme d'administration ; J : jour du début des symptômes par rapport au premier jour de traitement ; I : imputabilité du médicament ; I1 : imputabilité douteuse ; I2 : imputabilité plausible.

4. Analyse des cas :

La moyenne d'âge des 3 patients ayant présenté des troubles neurologiques possiblement induits par une fluoroquinolone était de 90 ans. Il s'agissait de 2 épisodes confusionnels et d'un épisode convulsif qui se sont rapidement résolus à l'arrêt du traitement. La sévérité de ces réactions restait modérée, mais elles ont toutes les trois nécessité l'arrêt du traitement.

La toxicité neurologique des fluoroquinolones est dose-dépendante. La clairance de la créatinine était, pour les 3 patients, supérieure à 30 mL/mn et les posologies étaient conformes à celles recommandées. Cependant, ces clairances étaient de 31, 34, et 40 mL/mn et les symptômes sont survenus, respectivement, au dixième, cinquième et huitième jour du traitement. Il serait raisonnable de se demander s'il y a eu, ou non, accumulation plasmatique du principe actif.

Quoiqu'il en soit, il co-existait bien d'autres facteurs de risque.

Les deux patients ayant présenté un syndrome confusionnel avaient également une discrète hyponatrémie, celle-ci aurait pu être un facteur facilitant.

Le scanner cérébral de la première patiente retrouvait de multiples lacunes, et celui du second patient montrait une atrophie cortico-sous-corticale, considérée parfois comme un facteur favorisant l'apparition de troubles neurologiques induits par les fluoroquinolones.

La première patiente avait des antécédents d'épilepsie et le second présentait un syndrome démentiel débutant. La présence de troubles ou d'antécédents neurologiques est également considérée comme un facteur de risque.

La première patiente prenait d'autres traitements pouvant être incriminés : carbamazépine, sulfate de morphine, lorazépam. Elle prenait, par ailleurs, du célécoxib qui aurait pu interagir avec la fluoroquinolone puisque c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le second patient prenait de manière concomitante du pantoprazole, également pourvoyeur de syndrome confusionnel.

La crise convulsive observée chez la troisième patiente n'a pas été favorisée par les traitements associés. Mais il existait d'autres cofacteurs tels que la désaturation en oxygène et, peut-être, un bas débit cérébral transitoire.

L'effet indésirable cutané est survenu au quatrième jour du traitement sans circonstance favorisante, la patiente n'ayant aucun antécédent allergique. Les réactions cutanées, autres que les réactions de photosensibilité, ne sont pas dose-dépendantes. L'association amoxicilline-acide clavulanique était administrée suivant la même chronologie que l'ofloxacine, et bien d'autres traitements étaient associés. L'effet indésirable était non grave et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement.

De même, il est impossible de définir le rôle de chacun des trois antibiotiques prescrits simultanément en ce qui concerne la vulvo-vaginite rapportée.

Les deux effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus successivement chez la même patiente. Il s'agissait d'une mycose digestive et de la présence de *Clostridium difficile* dans les selles. La patiente a été traitée par de multiples cures d'antibiotiques, composées elles-mêmes de plusieurs antibiotiques. Ceci étant, bien entendu, un important facteur de risque de survenue de ces deux types d'effet.

Enfin, deux patients ont présenté une rupture de la coiffe des rotateurs. Les tendinopathies induites par les fluoroquinolones ne sont pas dose-dépendantes et, la clairance de la créatinine était supérieure à 50 mL/mn pour les deux patients. Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de 60 ans et, l'atteinte est bilatérale dans la moitié des cas. Un autre facteur de risque important est une corticothérapie concomitante.

La patiente avait une rupture unilatérale de la coiffe des rotateurs, le patient avait une rupture unilatérale de la coiffe des rotateurs associée à une tendinite contralatérale. Les deux patients étaient victimes de chute 3 et 10 jours auparavant. Dans ces conditions il est difficile de définir le rôle joué par la fluoroquinolone.

La patiente, quant à elle, était traitée depuis plusieurs semaines par de l'hydrocortisone pour une insuffisance surrénalienne, au début à forte dose (100 mg/jour) puis à dose dégressive, jusqu'à 10 mg/jour au moment de la rupture tendineuse. On ne connaît pas l'évolution de ces effets indésirables. Ils peuvent être considérés comme grave puisqu'ils induisent une impotence fonctionnelle importante. La première rupture s'est produite 17 jours après le début du traitement, et la seconde probablement au douzième jour du traitement. La fluoroquinolone n'était pas arrêté, le diagnostic n'a été posé que 4 jours plus tard, jour de l'arrêt prévu du traitement.

TROISIÈME PARTIE : LES DONNÉES DU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Il s'agissait d'analyser toutes les déclarations spontanées, adressées au Centre de Pharmacovigilance de Nancy, d'effets indésirables induits par les fluoroquinolones sur une période de 10 ans, du 1^{er} janvier 1993 au 31 décembre 2002. L'objectif de ce travail était d'observer si des différences apparaissaient en fonction de la tranche d'âge des patients, en ce qui concerne la fréquence des déclarations, la gravité de l'effet indésirable, son évolution et ses circonstances de survenue.

Le système de déclaration spontanée ne permet pas de calculer les incidences réelles des effets indésirables, du fait de l'impossibilité d'évaluer avec précision la part de leur sous-déclaration.

Un nombre important de déclarations spontanées pour un principe actif donné peut vouloir dire que l'incidence de ses effets indésirables est effectivement élevée, mais cela peut aussi vouloir dire qu'il est très largement prescrit.

Un petit nombre de déclarations spontanées pour un principe actif donné peut vouloir dire que l'incidence de ses effets indésirables est effectivement basse, mais peut également vouloir dire qu'il est peu prescrit ou depuis peu de temps.

La norfloxaciné était la première fluoroquinolone présente sur le marché français, elle est largement prescrite encore à l'heure actuelle.

La péfloxaciné, présente sur le marché français avant le 1^{er} janvier 1993, n'a pas été commercialisée aux Etats-Unis. Elle est actuellement plus rarement prescrite avec une prescription initiale hospitalière, et il n'y a pas eu de déclaration spontanée enregistrée depuis le 1^{er} janvier 2000.

La ciprofloxacine et l'ofloxacine étaient également sur le marché français avant le 1^{er} janvier 1993, et sont toujours largement prescrites.

Au milieu des années 1990, la loméfloxacine et l'énoxaciné arrivaient sur le marché français. Elles sont toutes les deux beaucoup moins fréquemment prescrites que leur chef de ligne, la norfloxacine.

La lévofloxacine a été commercialisée en France en 2001, la moxifloxacine en 2002.

Par ailleurs, l'incidence et la gravité des effets indésirables rapportés peuvent aussi dépendre de l'indication du traitement. En effet, la norfloxacin, la loméfloxacin et l'énoxacin sont habituellement prescrites dans le traitement d'infections non compliquées du tractus urinaire. Au contraire, l'ofloxacin, la ciprofloxacin, la lévofloxacin et la moxifloxacin ont des indications beaucoup plus larges. Par conséquent, elles sont prescrites habituellement dans le traitement d'infections plus graves. Les infections graves surviennent le plus souvent sur un terrain débilisé, chez des patients présentant des co-morbidités et souvent polymédicamentés, augmentant ainsi le risque de survenue de réactions indésirables.

Au 31 décembre 2002, l'énoxacin et la moxifloxacin n'ont fait l'objet d'aucune déclaration spontanée au Centre de Pharmacovigilance de Nancy.

I. RÉSULTATS :

1. La norfloxacin :

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau XI.

Les déclarations spontanées rapportaient 62 effets indésirables induits par la norfloxacin chez 58 patients. Il s'agissait de 46 femmes et de 12 hommes, la moyenne d'âge des patients était de 62,7 ans. Trente et un patients (53,4 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, 27 femmes et 4 hommes.

Pour 31 patients l'imputabilité du médicament était douteuse (20 avaient au moins 65 ans), pour 24 patients elle était plausible (9 avaient au moins 65 ans) et pour 3 patients elle était vraisemblable (2 patients avaient au moins 65 ans).

La norfloxacin n'est disponible que sous forme orale.

Dix-huit patients étaient traités par des médicaments co-suspects, dont 10 étaient âgés de 65 ans ou plus.

Pour 19 patients (9 avaient au moins 65 ans) la sévérité de l'effet n'était pas connu, pour 17 patients (11 avaient au moins 65 ans) elle était non grave et, pour 22 patients (11 âgés de 65 ans ou plus) elle était grave.

L'évolution était inconnue pour 10 patients (6 âgés de 65 ans ou plus), elle était favorable pour 47 patients (25 avaient au moins 65 ans) et, une patiente de 43 ans a guéri avec séquelle. Aucun décès n'a été rapporté.

Le début des symptômes s'est produit en moyenne à 5,9 jours de traitement (5,3 jours pour les patients plus âgés).

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient les réactions cutanées, avec 21 cas déclarés. Il s'agissait :

- de « rash cutané » parfois associé à un prurit (9 cas),
- d'urticaire (4 cas),
- d'eczéma (2 cas),
- de purpura (2 cas),
- de réaction anaphylactique (2 cas),
- de prurit isolé (1 cas),
- de réaction de photosensibilité (1 cas).

Onze de ces effets indésirables (52,4 %) étaient observés chez des patients âgés de 65 ans ou plus. Quatre des neuf effets indésirables graves rapportés étaient observés chez des patients âgés de 65 ans ou plus (44,4 %).

Treize effets indésirables musculo-squelettiques étaient rapportés. Il s'agissait de :

- 9 cas de tendinite,
- 3 cas de rupture tendineuse,
- et d'un cas d'arthralgie.

Seuls deux patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Trois effets étaient graves, avec une rupture tendineuse rapportée chez un patient de 70 ans traité, par ailleurs, par corticothérapie.

Onze réactions indésirables neurologiques étaient rapportées chez 10 patients. Il s'agissait :

- de confusion parfois associée à une agitation (8 cas),
- d'hallucinations (2 cas),
- de crise convulsive (1 cas).

Neuf patients étaient âgés de 65 ans ou plus (90 %). Trois effets indésirables étaient graves, dont 2 étaient observés dans cette tranche d'âge. Pour trois autres de ces effets, la sévérité était inconnue.

Six effets indésirables étaient des augmentations modérées et transitoires des enzymes hépatiques, 4 patients (66,7 %) étaient âgés de 65 ans ou plus.

Cinq anomalies hématologiques étaient rapportées, dont 4 (80 %) étaient observées chez des patients âgés d'au moins 65 ans. Il s'agissait :

- d'un cas d'anémie,
- d'un cas de leucopénie,
- d'un cas d'hyperleucocytose,
- d'un cas de thrombocytopénie.

Une toxicité rénale était rapportée chez 4 patients. Il s'agissait de 3 cas d'insuffisance rénale aiguë observés chez des patients âgés de 65 ans ou plus, et d'un cas de syndrome néphrotique observé chez une femme jeune. Les 4 effets étaient graves.

Enfin, 2 effets indésirables gastro-intestinaux étaient rapportés. Il s'agissait de douleurs abdominales chez une patiente de 79 ans, et de diarrhées associées à la présence de *Clostridium difficile* dans les selles chez une femme de 53 ans. Ces deux effets étaient non graves.

Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient un peu plus fréquents chez les sujets âgés et les effets indésirables graves étaient également répartis entre les deux groupes d'âge.

Les toxicités neurologique, hématologique et rénale étaient rapportées beaucoup plus fréquemment chez des patients âgés.

Les troubles métaboliques et cutanés étaient un peu plus fréquemment rapportés chez ces mêmes patients.

Les troubles digestifs étaient également répartis entre les deux groupes d'âge.

Les troubles tendineux étaient plus fréquemment rapportés chez des patients de moins de 65 ans.

Tableau XI. - Répartition par tranches d'âge des effets indésirables induits par la norfloxacine, déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002.

	nombre total de patient(s)	patients âgés de moins de 65 ans	patients âgés de 65 ans et plus
patients ayant présenté au moins un effet indésirable	58	46,6 %	53,4 %
patients traités par au moins un médicament co-suspect	18	44,5 %	55,5 %
effets indésirables graves	22	50 %	50 %
effets indésirables cutanés	21	47,6 %	52,4 %
dont effets indésirables cutanés graves	9	55,6 %	44,4 %
effets indésirables musculo-squelettiques	13	84,6 %	15,4 %
dont effets musculo-squelettiques graves	3	66,7 %	33,3 %
effets indésirables neurologiques	11	12,2 %	87,8 %
dont effets neurologiques graves	3	33,3 %	66,7 %
troubles métaboliques (non graves)	6	33,3 %	66,7 %
anomalies hématologiques	5	20 %	80 %
dont anomalies hématologiques graves	3	33,3 %	66,7 %
effets indésirables néphrotoxiques	4	25 %	75 %
dont effets indésirables néphrotoxiques graves	4	25 %	75 %
effets indésirables gastro-intestinaux	2	50 %	50 %
dont effets gastro-intestinaux graves	0	-	-

2. La péfloxacine :

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau XII.

Les déclarations spontanées, concernant les effets indésirables induits par la péfloxacine, rapportaient 92 effets indésirables chez 80 patients. La moyenne d'âge était de 63,3 ans, il s'agissait de 37 femmes et de 43 hommes. Quarante-neuf patients (61,25 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, 21 femmes et 28 hommes.

L'imputabilité de la péfloxacine était douteuse pour 47 patients (32 avaient au moins 65 ans), elle était plausible pour 28 patients (13 avaient au moins 65 ans), vraisemblable pour 4 patients (3 avaient 65 ans ou plus) et très vraisemblable pour une patiente âgée de 83 ans.

L'administration était orale chez 57 patients, intraveineuse chez 21 patients (16 étaient âgés de 65 ans ou plus) et mixte chez 2 patients âgés de moins de 65 ans.

Trente et un patients étaient traités par d'autres médicaments co-suspects, dont 22 étaient âgés de 65 ans ou plus.

Pour 41 patients la sévérité de l'événement indésirable était inconnue (27 étaient âgés de 65 ans ou plus), pour 18 elle était non grave (11 étaient âgés d'au moins 65 ans), et pour 21 patients elle était considérée comme grave (11 étaient âgés de 65 ans ou plus, soit 52,4 % des effets indésirables graves).

L'évolution était inconnue pour 19 patients (10 avaient au moins 65 ans), elle était favorable pour 55 patients (34 avaient au moins 65 ans). Deux patients âgés de 65 ans ou plus ont guéri avec séquelle. Quatre patients sont décédés, dont 3 étaient âgés de 65 ans ou plus. Deux décès étaient considérés être sans rapport avec l'effet. Un décès a été considéré comme ayant pu être entraîné par l'effet, chez une femme de 46 ans. Un décès était considéré dû à l'effet chez une femme de 83 ans.

Le début des symptômes était observé, en moyenne, à 8,2 jours de traitement (8,6 jours pour les patients âgés de 65 ans et plus).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les troubles musculo-squelettiques (36 cas). Il s'agissait :

- de tendinites (21 cas),
- de ruptures tendineuses (7 cas),
- de myalgies (4 cas),
- d'arthralgies (4 cas).

Dix-sept patients (47,2 %) étaient âgés de 65 ans ou plus.

Les troubles tendineux étaient observés, pour 15 des 28 cas (53,6 %), dans cette tranche d'âge. La moyenne d'âge des patients ayant présenté des troubles tendineux était de 60,7 ans. Un seul patient était également traité par corticothérapie. Pour 21 de ces réactions la sévérité était inconnue, ce qui rend obsolète toute tentative de répartition des effets graves par tranche d'âge. Toutefois, les deux patients qui ont guéri avec séquelle étaient âgés de 65 et 67 ans.

Dix-huit effets indésirables neurologiques étaient rapportés. Seize de ces effets (88,9 %) étaient observés chez des patients âgés 65 ans et plus, la moyenne d'âge des patients ayant présenté de tels effets était de 84,6 ans.

Il s'agissait :

- d'épisodes confusionnels parfois associés à une agitation (12 cas, dont 11 chez des patients âgés de 65 ans et plus),
- de troubles du sommeil (3 cas),
- d'hallucinations (2 cas, dont 1 avait plus de 65 ans),
- d'un état de mal épileptique chez une femme de 85 ans.

Les 5 effets indésirables graves rapportés concernaient des patients âgés de 65 ans ou plus.

Dix-sept cas de toxicité cutanée ont été rapporté. Six patients (35,3 %) étaient âgés de 65 ans et plus. Il s'agissait :

- de réactions de photosensibilité (6 cas),
- de « rashes cutanés » associés parfois à un prurit (4 cas),
- de réactions anaphylactiques (4 cas),
- de nécrolyses épidermiques (2 cas),
- de pétéchies (1 cas).

Dix effets indésirables graves ont été rapportés, dont 4 étaient observés chez des patients âgés de 65 ans et plus. Un décès était considéré dû à l'effet chez une femme de 83 ans, à la suite d'une nécrolyse épidermique.

Quatorze cas de toxicité hématologique étaient rapportés. Douze patients (85,7 %) étaient âgés de 65 ans et plus, la moyenne d'âge des patients ayant présenté ce type d'effet était de 76,8 ans. Quatre effets étaient graves, dont 3 étaient rapportés chez des patients âgés de 65 ans et plus. Il s'agissait :

- de thrombocytopénies (10 cas, dont 9 étaient âgés de 65 ans ou plus),
- de pancytopénie (1 cas),
- d'anémie (1 cas),
- d'hématome (1 cas),
- d'un cas d'éosinophilie chez un patient âgé de 64 ans.

Cinq troubles gastro-intestinaux étaient rapportés. Deux patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Il s'agissait de :

- de 2 colites pseudo-membraneuses dont une chez une femme de 96 ans,
- de 2 cas de douleurs abdominales,
- d'un cas de mycose digestive chez une femme de 80 ans.

La sévérité de la mycose digestive est inconnue. Les 2 effets indésirables graves étaient les 2 colites pseudo-membraneuses et, elle a pu entraîner le décès chez la patiente de 46 ans.

Deux troubles métaboliques étaient rapportés. Une hypokaliémie chez un homme de 71 ans et une augmentation des enzymes hépatiques chez un homme de 48 ans. Les 2 effets étaient non graves.

Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés concernaient plus fréquemment les sujets âgés et ils étaient à peine plus souvent graves.

Les troubles neurologiques et hématologiques étaient beaucoup plus fréquents dans la population âgée et ils étaient plus graves.

Les troubles tendineux étaient un peu plus fréquemment rapportés chez les sujets âgés et, même si les données sur la sévérité de ces troubles sont manquantes, les patients qui présentaient des lésions séquellaires étaient âgés de 65 ans ou plus.

Les troubles métaboliques étaient également répartis dans les deux groupes d'âge. Les toxicités cutanées et digestives étaient plus fréquemment rapportées chez des sujets de moins de 65 ans. Toutefois, ces deux types d'effet indésirable étaient proportionnellement un peu plus graves chez les sujets âgés.

Tableau XII.- Répartition par tranches d'âge des effets indésirables induits par la péfloxaciné, déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002.

	nombre total de patients	patients âgés de moins de 65 ans	patients âgés de 65 ans et plus
patients ayant présenté au moins un effet indésirable	80	38,75 %	61,25 %
administration intraveineuse et mixte	23	30,4 %	69,6 %
patients traités par au moins un médicament co-suspect	31	29 %	71 %
effets indésirables graves	21	47,6 %	52,4 %
décès ayant pu être entraîné par l'effet	2	50 %	50 %
effets indésirables musculo-squelettiques	36	52,8 %	47,2 %
effets indésirables neurologiques	18	11,1 %	88,9 %
dont effets neurologiques graves	5	-	100 %
effets indésirables cutanés	17	64,7 %	35,3 %
dont effets indésirables cutanés graves	10	60 %	40 %
anomalies hématologiques	14	14,3 %	85,7 %
dont anomalies hématologiques graves	4	25 %	75 %
effets indésirables gastro-intestinaux	5	60 %	40 %
dont effets gastro-intestinaux graves	2	50 %	50 %
troubles métaboliques	2	50 %	50 %
dont troubles métaboliques graves	0	-	-

3. La ciprofloxacine :

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau XIII.

Les déclarations spontanées concernant les effets indésirables induits par la ciprofloxacine étaient au nombre de 134, rapportés chez 102 patients (55 femmes et 47 hommes).

La moyenne d'âge était de 62,5 ans. Cinquante-six patients (54,9 %) étaient âgés de 65 ans et plus, 31 femmes et 25 hommes.

Chez 61 patients (35 étaient âgés de 65 ans ou plus) l'imputabilité de la ciprofloxacine était douteuse, chez 39 patients (20 étaient âgés de 65 ans et plus) elle était plausible, et chez 2 patients (1 était âgé de plus de 65 ans) elle était vraisemblable.

La voie d'administration était orale pour 65 patients, intraveineuse pour 35 patients et mixte pour les 2 patients restants. Il n'y avait pas plus de traitement intraveineux dans la population âgée de 65 ans et plus (17 patients sur 35).

Trente-neuf patients prenaient d'autres traitements considérés co-suspects, 18 étaient âgés de 65 ans ou plus.

La sévérité de l'effet indésirable était inconnue pour 11 patients, elle était non grave pour 44 patients et, elle était considérée comme grave pour 47 patients. Parmi ces 47 patients, 26 (55,3%) étaient âgés de 65 ans et plus.

L'évolution était inconnue pour 13 patients, favorable pour 83 patients dont 47 patients âgés de 65 ans ou plus. Les deux patients qui ont guéri avec séquelle étaient âgés de moins de 65 ans. Quatre patients sont décédés peu de temps après l'effet indésirable, trois étaient âgés de plus de 65 ans. Trois décès n'étaient pas liés à l'effet et, une réaction indésirable a été considérée comme ayant pu entraîner le décès chez une femme de 81 ans.

Le début des symptômes était observé en à 6,8 jours de traitement (7,0 jours pour les patients âgés de 65 ans et plus).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des troubles neurologiques, au nombre de 38. Il s'agissait :

- d'épisodes confusionnels parfois associés à une agitation (11 cas),
- d'hallucinations (9 cas),
- de vertiges (4 cas),
- de convulsions (3 cas),
- d'un état de mal épileptique,
- de neuropathie (2 cas),
- de somnolence (2 cas),
- de céphalées (1 cas),
- d'encéphalopathie (1 cas),
- d'amnésie (1 cas),
- d'aphasie (1 cas),
- de tremblements (1 cas),
- de myoclonies (1 cas).

Vingt-six de ces effets (70 %) étaient observés chez des patients âgés de 65 ans et plus. La moyenne d'âge était de 66,5 ans.

Parmi les 16 qui étaient considérés comme graves, 11 concernaient cette population de patients (68,75 %). Les neuropathies, tremblements, amnésie, aphasie et autre encéphalopathie ne sont pas décrits dans la littérature comme étant des troubles pouvant être induits par les fluoroquinolones. Au contraire, les épisodes confusionnels, les hallucinations et les troubles convulsifs sont, eux, bien décrits. Neuf des onze épisodes confusionnels, huit des neuf hallucinations, ainsi que tous les troubles convulsifs étaient observés chez des patients âgés.

Vingt-neuf réactions indésirables cutanées étaient rapportées, dont 17 (58,6 %) étaient observées chez des patients âgés de 65 ans et plus. Il s'agissait :

- de « rashes cutanés » parfois associés à un prurit (19 cas),
- d'urticaire (3 cas),
- d'œdème (1 cas),
- d'eczéma (1 cas),
- de purpura (1 cas),
- de réaction de photosensibilité (1 cas),
- d'érythème polymorphe (1 cas),
- de vascularite (1 cas chez une femme de 65 ans),
- de syndrome de Lyell (1 cas).

Seize d'entre eux étaient considérés comme graves, dont 9 (56,25 %) concernaient la population âgée de 65 ans ou plus. Le syndrome de Lyell, observé chez une femme de 81 ans, a été considéré comme un effet indésirable ayant pu entraîner le décès de la patiente.

Dix-huit troubles musculo-squelettiques étaient rapportés, dont six étaient observés chez des patients âgés de 65 ans et plus. Quatre effets indésirables étaient graves dont un était observé dans cette tranche d'âge. Il s'agissait :

- de tendinites (8 cas),
- de ruptures tendineuses (2 cas),
- de myalgies (4 cas),
- d'arthralgies (4 cas).

La moitié des tendinopathies étaient observées chez des sujets âgés de 65 ans et plus, la moyenne d'âge des patients était de 57,6 ans. Un seul patient était, par ailleurs, traité par corticothérapie.

Seize anomalies hématologiques étaient rapportées, six d'entre elles étaient observées chez des patients âgés de 65 ans ou plus. Toutefois, quatre patients étaient âgés de 64 ans. Il s'agissait :

- de thrombocytopénies (6 cas),
- de leucopénie (5 cas),
- d'éosinophilies (2 cas),
- d'agranulocytose (1 cas),
- d'anémie (1 cas),
- de baisse du taux de prothrombine (1 cas).

La moitié des thrombopénies était observée chez des patients âgés de 65 ans et plus, la moyenne d'âge des patients ayant présenté ce type d'effet indésirable était de 69,7 ans. Aucun cas grave n'était rapporté dans le groupe des patients âgés de 65 ans et plus.

Onze troubles métaboliques étaient déclarés, 7 étaient graves. Il s'agissait d'élévations des taux plasmatiques des enzymes hépatiques (9 cas), et de « lésions de la cellule hépatique » (2 cas). Deux de ces effets indésirables étaient rapportés chez des patients âgés de 65 ans et plus, un seul était grave.

La toxicité rénale était presque unanimement rencontrée chez des patients âgés de 65 ans ou plus. En effet, il s'agissait de 8 cas d'insuffisance rénale aiguë dont 7 étaient rapportés chez des patients appartenant à cette tranche d'âge. Toutes ces réactions étaient considérées comme graves.

Six effets indésirables étaient des troubles digestifs. Il s'agissait:

- de diarrhées associées à des nausées (2 cas),
- de colite pseudo-membraneuse (1 cas),
- de douleurs abdominales (1 cas),
- de pancréatite (1 cas),
- de stomatite (1 cas).

Quatre de ces effets étaient observés chez des patients âgés de 65 ans et plus, les deux effets indésirables graves étaient observés chez des patients appartenant à cette tranche d'âge.

Quatre effets indésirables concernaient les organes des sens. Il s'agissait :

- de troubles visuels (1 cas),
- d'agueusie (1 cas),
- d'anosmie (1 cas),
- d'hypoacousie (1 cas).

Aucun de ces effets n'était grave et un seul concernait un sujet âgé de plus de 65 ans.

Enfin, les symptômes généraux (2 cas) et les troubles cardiovasculaires (2 cas) n'étaient pas graves et étaient rapportés chez des patients âgés de moins de 65 ans.

Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient un peu plus fréquemment rapportés chez les sujets âgés de 65 ans et plus, et ils étaient un peu plus graves.

Les troubles neurologiques étaient beaucoup plus fréquents dans la population âgée et ils étaient plus souvent graves.

Les toxicités rénales étaient beaucoup plus fréquemment rapportées pour des sujets âgés et elles étaient toujours graves.

Les troubles cutanés et gastro-intestinaux étaient un peu plus fréquents et un peu plus graves chez les sujets âgés.

Les troubles tendineux étaient également répartis dans les deux groupes d'âge.

Les toxicités hématologiques, métaboliques et sur les organes des sens étaient rapportées plus fréquemment chez des patients plus jeunes.

Tableau XIII. - Répartition par tranches d'âge des effets indésirables induits par la ciprofloxacine, déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002.

	nombre total de patients	patients âgés de moins de 65 ans	patients âgés de 65 ans et plus
patients ayant présenté au moins un effet indésirable	102	45,1 %	54,9 %
administration intraveineuse et mixte	35	51,4 %	48,6 %
patients traités par au moins un médicament co-suspect	39	53,8 %	46,2 %
effets indésirables graves	47	44,7 %	55,3 %
décès ayant pu être entraîné par l'effet	1	-	100 %
effets indésirables neurologiques	38	30 %	70 %
dont effets indésirables neurologiques graves	16	31,25 %	68,75 %
effets indésirables cutanés	29	41,4 %	58,6 %
dont effets indésirables cutanés graves	16	43,75 %	56,25 %
effets indésirables musculo-squelettiques	18	66,7 %	33,3 %
dont effets musculo-squelettiques graves	4	75 %	25 %
anomalies hématologiques	16	62,5 %	37,5 %
dont anomalies hématologiques graves	5	100 %	-
troubles métaboliques	11	87,8 %	12,2 %
dont troubles métaboliques graves	7	85,7 %	14,3 %
effets indésirables néphrotoxiques	8	12,5 %	87,5 %
dont effets néphrotoxiques graves	8	12,5 %	87,5 %
effets indésirables gastro-intestinaux	6	33,3 %	66,7 %
dont effets gastro-intestinaux graves	2	-	100 %
effets sur les organes des sens (non graves)	4	75 %	25 %
symptômes généraux et troubles cardio-vasculaires (effets non graves)	4	100 %	-

4. L'ofloxacin :

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau XIV.

Les déclarations spontanées rapportaient 141 effets indésirables induits par l'ofloxacin chez 127 patients. Il s'agissait de 64 femmes et 63 hommes, âgés en moyenne de 65,7 ans. Soixante-douze patients (56,7 %) étaient âgés de 65 ans et plus, 43 femmes et 29 hommes.

L'imputabilité était douteuse pour 80 patients, elle était plausible pour 45 patients (23 étaient âgés de 65 ans et plus), et vraisemblable pour 2 patients âgés de 65 ans ou plus.

L'administration était intraveineuse pour 37 patients, orale pour 85 patients et mixte pour 5 patients. Les administrations intraveineuse et mixte concernaient 27 patients (64,3 %) âgés de 65 ans et plus.

Soixante-sept patients étaient traités par des médicaments co-suspects, dont 42 (62,7 %) étaient âgés de 65 ans ou plus.

Pour 46 patients l'effet indésirable n'était pas grave, pour 19 patients la sévérité de l'effet indésirable n'était pas connue et pour 62 patients elle était grave. Parmi ces 62 patients, 35 étaient âgés de 65 ans et plus (56,4 %).

L'évolution était inconnue pour 20 patients, elle était favorable pour 105 patients et 2 patients de plus de 65 ans sont décédés, mais leur décès était considéré sans rapport avec l'effet.

Le début des symptômes s'est produit en moyenne à 6,7 jours de traitement (7 jours pour les patients âgés de 65 ans et plus).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les troubles neurologiques, 35 effets indésirables chez 30 patients. Il s'agissait :

- de syndrome confusionnel parfois associé à une agitation (16 cas),
- d'hallucinations (9 cas),
- de neuropathies (3 cas),
- de convulsions (2 cas),
- de troubles du sommeil (2 cas),
- de vertiges (1 cas),
- de tremblements (1 cas),
- de névrite optique rétro-bulbaire (1 cas).

La moyenne d'âge des patients était de 70,1 ans et 19 patients (63,3 %) étaient âgés de 65 ans et plus. Douze effets indésirables étaient graves, dont 9 étaient observés chez des patients âgés d'au moins 65 ans (75 %).

Viennent ensuite les effets indésirables cutanés avec 33 déclarations chez 32 patients. Il s'agissait :

- de « rashes cutanés » (16 cas),
- de toxidermie (6 cas),
- d'urticaire (3 cas),
- d'eczéma (2 cas),
- de prurit (2 cas),
- de purpura (2 cas),
- d'œdème de Quinck (1 cas),
- d'érythème polymorphe (1 cas).

La moyenne d'âge était de 61,7 ans et 18 patients (56,25 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Quinze effets indésirables étaient graves, dont 7 étaient observés dans cette tranche d'âge (46,7 %).

Les troubles musculo-squelettiques étaient rapportés chez 23 patients. Il s'agissait :

- de tendinites (16 cas),
- de ruptures tendineuses (3 cas),
- de myalgies (2 cas),
- d'arthralgies (2 cas).

La moyenne d'âge des patients était de 63,6 ans et 12 patients (52,2 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dix effets indésirables étaient graves dont la moitié était observée chez des patients appartenant à cette tranche d'âge. Egalement, les trois ruptures tendineuses étaient le lot de ces patients.

Vingt-deux troubles hématologiques étaient rapportés chez 18 patients. Il s'agissait :

- de leucopénie (12 cas),
- de thrombopénie (6 cas),
- d'éosinophilie (2 cas),
- de pancytopénie (1 cas),
- d'agranulocytose (1 cas).

La moyenne d'âge était de 71,2 ans et 10 patients (55,5 %) étaient âgés de 65 ans et plus. Dix effets indésirables étaient graves, dont 6 (60 %) étaient observés chez des patients de cette tranche d'âge. Cinquante pour cent des neutropénies étaient rapportées chez ces patients et la moyenne d'âge était de 62,3 ans.

Les troubles métaboliques étaient rapportés pour 14 patients. Il s'agissait :

- d'augmentation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques (11 cas),
- d'hyponatrémie (2 cas),
- d'augmentation du taux plasmatique de créatine phosphokinase (1 cas).

La moyenne d'âge était de 63,9 ans et 9 patients étaient âgés de 65 ans ou plus (64,3 %). Huit effets indésirables étaient graves, dont 5 concernaient des patients appartenant à cette tranche d'âge (62,5 %).

Une toxicité gastro-intestinale était rapportée chez 7 patients. Il s'agissait :

- de colites pseudo-membraneuses (4 cas),
- de diarrhées avec présence de *Clostridium difficile* dans les selles (2 cas),
- de vomissements (1 cas).

La moyenne d'âge était de 84,7 ans et tous les patients étaient âgés d'au moins 65 ans. Six effets indésirables étaient graves.

Un cas d'insuffisance rénale aiguë grave était rapporté chez une femme de 75 ans.

Un cas de troubles visuels était rapporté chez une femme de 73 ans.

Deux troubles cardiovasculaires (tachycardie et péricardite), deux toxicités hépatiques (hépatopathie et ictère cholestatique) et un trouble respiratoire (bronchospasme) étaient rapportés chez des patients de moins de 65 ans.

Les effets indésirables induits par l'ofloxacine étaient un peu plus fréquemment rapportés chez les sujets âgés de 65 ans ou plus et ils étaient un peu plus souvent graves.

Cette population de patients était traitée beaucoup plus souvent par voie intraveineuse, qu'elle soit la seule voie d'administration ou qu'elle soit relayée par la voie orale. Cette population de patients était également traitée beaucoup plus souvent par des médicaments co-suspects. Ceci pourrait vouloir dire que ces patients souffraient d'infections plus graves ou de co-morbidités plus lourdes.

Les toxicités neurologiques et métaboliques étaient beaucoup plus fréquemment rapportées chez les sujets âgés de 65 ans et plus, et elles étaient plus souvent graves.

Tous les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et visuels concernaient cette tranche d'âge et plus des trois-quarts (77,8 %) de ces effets étaient graves.

Les troubles musculo-squelettiques, cutanés et hématologiques étaient un peu plus fréquemment rapportés chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Les troubles hématologiques étaient plus souvent chez ces patients.

Seuls les hépatopathies, les troubles cardiovasculaires et les troubles respiratoires étaient le lot des sujets âgés de moins de 65 ans.

Tableau XIV.- Répartition par tranches d'âge des effets indésirables induits par l'ofloxacine, déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002.

	nombre total de patients	patients âgés de moins de 65 ans	patients âgés de 65 ans et plus
patients ayant présenté au moins un effet indésirable	127	43,3 %	56,7 %
administration intraveineuse et mixte	42	35,7 %	64,3 %
patients traités par au moins un médicament co-suspect	67	37,3 %	62,7 %
effets indésirables graves	62	43,6 %	56,4 %
effets indésirables neurologiques	35	36,7 %	63,3 %
dont effets indésirables neurologiques graves	12	25 %	75 %
effets indésirables cutanés	33	43,75 %	56,25 %
dont effets indésirables cutanés graves	15	53,3 %	46,7 %
effets indésirables musculo-squelettiques	23	47,8 %	52,2 %
dont effets musculo-squelettiques graves	10	50 %	50 %
anomalies hématologiques	22	44,5 %	55,5 %
dont anomalies hématologiques graves	10	40 %	60 %
troubles métaboliques	14	35,7 %	64,3 %
dont troubles métaboliques graves	8	37,5 %	62,5 %
effets indésirables gastro-intestinaux	7	-	100 %
dont effets gastro-intestinaux graves	6	-	100 %
effet indésirable néphrotoxique	1	-	100 %
dont effet néphrotoxique grave	1	-	100 %
troubles visuels (non graves)	1	-	100 %
autres	5		

5. La loméfloxacin :

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau XV.

Les déclarations spontanées rapportaient 10 effets indésirables induits par la loméfloxacin chez 4 patientes. La moyenne d'âge était de 60,5 ans et, deux patientes étaient âgées de plus de 65 ans (50 %).

L'imputabilité du médicament était douteuse dans tous les cas.

La loméfloxacin n'est disponible que sous forme orale.

Une seule patiente, âgée de 75 ans, prenait un autre médicament co-suspect et il s'agissait d'une autre fluoroquinolone, la lévofloxacin.

L'effet indésirable était non grave chez cette femme de 75 ans, les 3 autres effets étaient grave. Par conséquent, 66,7 % des effets indésirables graves étaient observés chez les moins de 65 ans.

L'évolution était favorable dans tous les cas. Aucun décès n'était rapporté.

Le début des symptômes se produisait, en moyenne, après 2 jours de traitement (pour les patientes de plus de 65 ans : 1,5 jour).

Il s'agissait :

- d'un syndrome confusionnel associé à une agitation chez une femme de 75 ans,
- d'une toxidermie associée à une insuffisance rénale aiguë et à une fièvre chez une femme de 90 ans (cas grave),
- d'une hypokaliémie associée à des torsades de pointes chez une femme de 37 ans,
- d'une sensation de malaise généralisé associée à une dyspnée, à une sensation d'oppression thoracique et à une tachycardie chez une femme de 40 ans.

Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient ni plus fréquents ni plus graves dans la population âgée par rapport à la population plus jeune.

Les toxicités rénales et neurologiques concernaient des patients âgés de 65 ans et plus.

Tableau XV.- Répartition par tranches d'âge des effets indésirables induits par la loméfloxacin, déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002.

	nombre total de patients	patients âgés de moins de 65 ans	patients âgés de 65 ans et plus
patients ayant présenté au moins un effet indésirable	4	50 %	50 %
patient(s) traité(s) par au moins un médicament co-suspect	1	-	100 %
effets indésirables graves	3	66,7 %	33,3 %
effet(s) indésirable(s) neurologique(s)	1	-	100 %
dont effet indésirable neurologique grave	0	-	-
effet indésirable néphrotoxique grave	1	-	100 %
effet(s) indésirable(s) cutané(s) (grave)	1	-	100 %
troubles cardiovasculaires (graves)	3	100 %	-
effets indésirables généraux (graves)	2	100 %	-
trouble(s) respiratoire(s) (grave)	1	100 %	-
trouble(s) métabolique(s) (grave)	1	100 %	-

6. La lévofloxacine :

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau XVI.

Les déclarations spontanées rapportaient 13 effets indésirables induits par la lévofloxacine chez 11 patients. Il s'agissait de 9 femmes et de 2 hommes âgés, en moyenne de 66,3 ans. Sept patients (63,6 %) étaient âgés de 65 ans et plus, 5 femmes et 2 hommes.

L'imputabilité du médicament était douteuse pour 6 patients âgés de 65 ans et plus, elle était plausible pour 4 patients dont un patient appartenant à cette tranche d'âge, elle était vraisemblable pour un patient âgé de 58 ans.

L'administration était orale pour 10 patients et intraveineuse pour un patient âgé de 73 ans. Trois patients, âgés de 65 ans ou plus, étaient également traités par des médicaments co-suspects.

Sept effets indésirables étaient graves, dont 5 (71,4%) étaient rapportés chez des patients âgés de 65 ans et plus.

L'évolution était inconnue pour 5 patients et elle était favorable pour les 6 autres. Aucun décès n'était rapporté.

Le début des symptômes s'est produit, en moyenne, à 5,1 jours de traitement (6,5 jours pour les patients âgés de 65 ans et plus).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des troubles tendineux. Il s'agissait de tendinites (2 cas) et de ruptures tendineuses (3 cas). Quatre de ces effets étaient observés chez des sujets âgés de plus de 65 ans et, un cas de rupture tendineuse était observé chez une femme de 59 ans.

La moyenne d'âge des patients présentant ce type d'effet était de 68,2 ans. Quatre effets indésirables étaient graves, dont 3 étaient observés chez des patients âgés de 65 ans et plus.

Les effets indésirables cutanés étaient observés chez des sujets de moins de 65 ans. Il s'agissait de 3 cas d'urticaire dont une était grave.

Deux réactions allergiques étaient observées chez deux femmes de moins de 65 ans, il s'agissait d'un cas de dyspnée et d'un cas d'œdème de langue associé à une sensation de gorge serrée.

Les effets indésirables neurologiques étaient un cas de paralysie observé chez une femme de 73 ans et, un cas de confusion associée à une agitation observé chez une femme de 75 ans. La paralysie était considérée comme grave.

Enfin, le dernier effet indésirable était une hépatopathie médicamenteuse d'évolution favorable chez un homme de 71 ans. L'effet était tout de même considéré comme grave.

Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient plus fréquents et plus graves chez les patients âgés.

Les toxicités neurologiques et tendineuses étaient beaucoup plus fréquemment rapportées pour des patients de cette tranche d'âge.

Les troubles cutanés concernaient exclusivement les patients plus jeunes.

Le seul cas d'hépatopathie était rapporté pour un patient âgé de 71 ans.

Tableau XVI.- Répartition par tranches d'âge des effets indésirables induits par la lévofloxacine, déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002.

	nombre total de patients	patients âgés de moins de 65 ans	patients âgés de 65 ans et plus
patients ayant présenté au moins un effet indésirable	11	36,4 %	63,6 %
administration intraveineuse	1	-	100 %
patient(s) traité(s) par au moins un médicament co-suspect	3	-	100 %
effets indésirables graves	7	28,6 %	71,4 %
troubles tendineux	5	20 %	80 %
dont troubles tendineux graves	4	25 %	75 %
effets indésirables cutanés	5	100 %	-
dont effets indésirables cutanés graves	3	100 %	-
effets indésirables neurologiques	2	-	100 %
dont effets indésirables neurologiques graves	1	-	100 %
hépatopathie médicamenteuse (grave)	1	-	100 %

II. CONCLUSIONS :

Les données qui suivent sont résumées dans le tableau XVII.

Au total, les déclarations spontanées impliquaient 382 patients et 452 effets indésirables induits par les fluoroquinolones. Elles concernaient un peu plus souvent la population âgée, 217 étaient âgés de 65 ans et plus (57 %).

La moyenne d'âge des patients rapportés était de 63,8 ans.

Les effets indésirables graves concernaient 162 patients (42,5 % des cas déclarés). Une fois encore ils impliquaient un peu plus souvent la population âgée, 89 patients avaient 65 ans ou plus (54,9 % des cas graves déclarés).

Cinq patients ont guéri avec séquelles, dont 2 étaient âgés de 65 ans ou plus. Trois décès auraient pu être imputables au médicament, 2 patients étaient âgés de plus de 65 ans. Cependant, pour 67 patients l'évolution était inconnue, ce qui rend difficile l'interprétation de ces résultats.

De manière évidente, il ressort que les toxicités rénales, neurologiques et gastro-intestinales impliquaient beaucoup plus souvent les sujets âgés.

En effet, 12 des 14 déclarations spontanées concernant les effets indésirables néphrologiques étaient rapportés chez des patients âgés de 65 ans ou plus (85,7 %). De plus, tous les effets déclarés étaient graves. Cette tendance était observée pour la norfloxacin, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la loméfloxacine. Aucun cas n'était rapporté pour la péfloxacine et la lévofloxacine. La moyenne d'âge des patients était de 74,8 ans.

Les déclarations d'effets indésirables neurologiques étaient nombreuses et, 73 des 99 patients étaient âgés de 65 ans et plus, soit 73,7 % des déclarations. Vingt-huit des trente-sept effets indésirables neurologiques graves concernaient des patients appartenant à cette tranche d'âge, soit 75,7 % des effets considérés comme graves. Cette tendance était constatée pour toutes les fluoroquinolones.

De même pour les effets indésirables gastro-intestinaux, 70 % des déclarations spontanées concernaient des patients âgés de 65 ans et plus (14 des 20 déclarations). De plus, 9 des 10 effets considérés comme graves concernaient des patients appartenant à cette tranche d'âge.

Cependant, des disparités existent entre les fluoroquinolones. Tous les effets induits par l'ofloxaciné étaient rapportés chez des sujets âgés. La majorité des effets induits par la ciprofloxacine était observée dans la population âgée (66,7 %), ce qui n'était pas le cas pour la norfloxacine (50 %) et la péfloxacine (40 %). Aucun cas induit par la loméfloxacine ou la lévofloxacine n'était rapporté.

Les anomalies hématologiques induites par ces fluoroquinolones étaient également plus fréquemment rapportées chez les sujets âgés de 65 ans et plus. En effet, 32 des 53 des patients appartenaient à cette tranche d'âge (60,4 %) ainsi que la moitié des 22 cas considérés comme graves.

Une différence entre les deux groupes d'âge était évidente pour la norfloxacine et la péfloxacine, pour lesquelles ces effets étaient observés chez des sujets âgés dans 80 % et 85,7% des cas, respectivement.

Pour l'ofloxacine, ces effets étaient un peu plus fréquents chez les sujets âgés (55,5 %) .

Pour la ciprofloxacine, les cas rapportés concernaient plus souvent les sujets âgés de moins de 65 ans. Cependant, 4 patients avaient 64 ans et la moyenne d'âge était de 61 ans.

Aucun cas induit par la loméfloxacine ou la lévofloxacine n'était rapporté.

Les effets indésirables cutanés étaient un peu plus fréquemment rapportés chez les sujets âgés, 53 des 104 patients étaient âgés de 65 ans ou plus (50,9 %). Les effets considérés comme graves concernaient plus souvent les patients de moins de 65 ans, avec 53 % des cas graves rapportés dans cette tranche d'âge. Les différences entre les deux groupes d'âge intéresseraient davantage les types d'effet indésirable plutôt que leur fréquence. En effet, les réactions anaphylactiques étaient beaucoup plus souvent rapportées chez des patients jeunes, tandis que les vascularites, nécrolyses épidermiques et autre syndrome de Lyell l'étaient presque toujours chez des patients âgés de 65 ans et plus.

Les données concernant les effets indésirables musculo-squelettiques ne sont pas complètement en accord avec les données rapportées dans la littérature. Globalement, 41 des 95 cas déclarés impliquaient des patients âgés de 65 ans et plus (43,2 %), et 11 des 28 effets indésirables graves concernaient ces patients (39,3 %).

Si on s'intéresse aux seules tendinopathies, elles étaient effectivement beaucoup plus souvent rapportées chez les sujets âgés pour celles induites par la lévofloxacin (80 % des cas) et la moyenne d'âge des patients était de 68,2 ans. Elles étaient également un peu plus fréquemment rapportées chez les sujets âgés pour celles induites par l'ofloxacin (57,9 % des cas) et la péfloxacin (53,6 % des cas), et les moyennes d'âge des patients étaient, respectivement, de 65 et 60,7 ans.

Mais, ce n'est pas le cas de la ciprofloxacin avec 50 % des déclarations qui concernaient la population âgée (moyenne d'âge : 57,6 ans), et encore moins le cas de la norfloxacin avec seulement 16,7 % des déclarations qui concernaient la population âgée (moyenne d'âge : 45,2 ans). Aucun cas induit par la loméfloxacin n'était rapporté.

Les troubles métaboliques étaient plus souvent rapportés chez des sujets jeunes, 16 des 34 déclarations concernaient des patients âgés de 65 ans ou plus (47 %). De plus, seuls 7 des 18 troubles graves déclarés concernaient la population âgée (38,9 %).

Cependant, ces troubles étaient plus fréquemment rapportés chez des patients âgés lorsqu'ils étaient induits par la norfloxacin et l'ofloxacin (66,7 et 64,3 % des cas, respectivement). Ils étaient également répartis entre les deux groupes d'âge lorsqu'ils étaient induits par la péfloxacin, et plus fréquemment rapportés chez des sujets jeunes lorsqu'ils étaient induits par la ciprofloxacin ou la loméfloxacin. Aucun cas induit par la lévofloxacin n'était rapporté.

Cinq cas d'effets indésirables touchant les organes des sens étaient déclarés. Ils étaient induits par l'ofloxacin et la ciprofloxacin et n'étaient pas plus fréquemment rapportés chez les patients âgés (40 % des cas). Ils n'étaient jamais graves.

Les symptômes généraux (fièvre) étaient induits par la ciprofloxacin et la loméfloxacin. Ils concernaient plutôt des sujets jeunes (2 cas sur 3). La totalité des troubles cardio-vasculaires et respiratoires était rapportée chez des patients âgés de moins de 65 ans.

Trois cas d'hépatopathies médicamenteuses graves étaient rapportés. Deux étaient induits par l'ofloxacin chez des hommes de 53 et 63 ans, et un était induit par la lévofloxacin chez un homme de 71 ans.

Tableau XVII. - Répartition par tranches d'âge des effets indésirables induits par les fluoroquinolones, déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002.

	nombre total de patients	patients âgés de moins de 65 ans	patients âgés de 65 ans et plus
patients ayant présenté au moins un effet indésirable	382	43 %	57 %
effets indésirables graves	162	45,1 %	54,9 %
effets indésirables néphrologiques	14	14,3 %	85,7 %
dont effets néphrologiques graves	14	14,3 %	85,7 %
effets indésirables neurologiques	105	26,3 %	73,7 %
dont effets neurologiques graves	37	24,3 %	75,7 %
effets indésirables gastro-intestinaux	20	30 %	70 %
dont effets gastro-intestinaux graves	10	10 %	90 %
effets indésirables hématologiques	57	39,6 %	60,4 %
dont troubles hématologiques graves	22	50 %	50 %
effets indésirables cutanés	106	49,1 %	50,9 %
dont effets indésirables cutanés graves	52	53 %	47 %
effets indésirables musculo-squelettiques	95	56,8 %	43,2 %
effets musculo-squelettiques graves	28	60,7 %	39,3 %
effets indésirables métaboliques	34	53 %	47 %
dont troubles métaboliques graves	18	61,1 %	38,9 %
toxicité sur les organes des sens (non graves)	5	60 %	40 %
hépatopathies (toutes graves)	3	66,7 %	33,3 %
autres	13	-	-

QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION

Les fluoroquinolones ont plutôt un bon profil de tolérance lorsqu'elles sont comparées à d'autres classes d'antibiotiques. Toutefois, comme tout principe actif, elles peuvent induire des effets indésirables potentiellement graves.

Les essais chez l'animal et la structure chimique des molécules doivent permettre de suspecter un certain profil de tolérance. Les essais cliniques permettent de préciser le profil d'effets indésirables de chaque molécule et d'évaluer l'incidence avec laquelle ces effets se produisent. Toutefois, les essais incluent le plus souvent des sujets jeunes et sains, rendant toute tentative d'extrapolation aux autres populations de patients quelque peu hasardeuse.

De rares essais ont inclus des sujets âgés de 65 ans et plus et ont permis d'apporter quelques indications concernant la tolérance des fluoroquinolones chez ces patients. Les différents systèmes de surveillance post-commercialisation, les déclarations spontanées d'effets indésirables induits par les fluoroquinolones et les cas rapportés dans la littérature, permettent de mettre en évidence des réactions plus inattendues et, peut-être, de se rapprocher des réalités de la pratique clinique courante.

Toutes ces données permettent-elles de déterminer s'il existe, d'une manière générale, des différences significatives entre les sujets de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes ? Peut-on mettre en évidence des différences suivant le type de fluoroquinolone administré, selon le type d'effet indésirable observé et, existe-t-il des profils de patients à risque ?

I. LES PATIENTS ÂGÉS PAR RAPPORT AUX PATIENTS PLUS JEUNES :

1. Les variations pharmacocinétiques :

Le vieillissement physiologique modifie les différentes fonctions de l'organisme, modifiant ainsi la pharmacocinétique des médicaments.

L'absorption des fluoroquinolones n'est pas modifiée au cours du vieillissement, mais la biodisponibilité de la ciprofloxacine augmente avec l'âge du fait de l'affaiblissement de l'effet de premier passage hépatique.

La masse grasse augmente avec l'âge et la masse maigre diminue. Les fluoroquinolones sont liposolubles et voient leur volume de distribution diminuer avec l'âge. La ciprofloxacine est la fluoroquinolone qui possède le volume de distribution le plus large et il ne se modifie pas avec l'âge.

Certaines activités enzymatiques sont affaiblies au cours du vieillissement, et sont à l'origine d'une diminution de la clairance hépatique des médicaments. Toutefois, les conséquences de tout ceci sont difficilement évaluables en l'absence de tests hépatiques simples.

Peut-être faut-il être prudent avec l'énoxacine chez le sujet âgé. En effet, elle est la fluoroquinolone qui présente le risque le plus élevé d'interaction médicamenteuse, et Norrby a suggéré que son métabolisme pourrait être encore augmenté au cours du vieillissement, puisque sa clairance totale est conservée alors que sa clairance rénale diminue (94).

La clairance rénale des médicaments diminue avec l'âge par ralentissement de la vitesse de filtration glomérulaire. Certaines fluoroquinolones sont à élimination essentiellement rénale (ofloxacine et lévofloxacine). La sécrétion tubulaire active des fluoroquinolones pourrait également être réduite chez le sujet âgé. L'inhibition de la sécrétion tubulaire des fluoroquinolones par le probénécide pourrait diminuer davantage leur clairance rénale.

Ainsi, d'une manière générale, les concentrations sériques maximales et les demi-vies d'élimination des fluoroquinolones augmentent avec l'âge, alors que leur volume de distribution et leurs clairances diminuent. Le risque d'accumulation est donc bien présent et des recommandations d'ajustement posologique ont été formulées pour toutes les fluoroquinolones, à l'exception de la moxifloxacin qui n'a pas été étudiée chez le sujet âgé.

Les sujets âgés malades, présentant une polypathologie grave et recevant de multiples traitements, constituent une population particulière de patients.

Certaines pathologies gastro-intestinales peuvent restreindre l'absorption digestive des fluoroquinolones et faire courir le risque d'un échec thérapeutique lorsque leur posologie est réduite. De même, certains médicaments peuvent réduire l'absorption des fluoroquinolones, à savoir les anti-acides, le sucralfate, et le sulfate de fer.

Une dénutrition sévère peut diminuer la fraction des médicaments liée aux protéines et donc augmenter leurs concentrations sériques. Ces patients présentent donc un risque d'accumulation sérique du principe actif.

L'absence d'activité physique et, a fortiori, une immobilisation diminuent le flux sanguin hépatique. Une dénutrition, une cirrhose, un syndrome inflammatoire, une polymédication et le tabagisme diminuent l'activité des enzymes hépatiques. La clairance hépatique des médicaments en est ainsi d'autant plus réduite, et il faudra se montrer prudent avec les fluoroquinolones fortement métabolisées (péfloxacin, ciprofloxacine et moxifloxacin).

Une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance rénale, une déshydratation, une pyélonéphrite ou encore une néphropathie diabétique affaiblissent la fonction rénale et ralentissent l'élimination des médicaments. Il faudra alors se montrer prudent avec les fluoroquinolones à élimination essentiellement rénale (ofloxacine, lévofloxacine).

De plus, les sujets âgés présentent des prédispositions aux infections sévères, du fait de la co-existence d'affections chroniques ou aiguës qui rompent les barrières physiques aux infections, affaiblissent les mécanismes de clairance, et compromettent la réponse cellulaire à l'infection.

2. Profil de tolérance :

La comparaison des profils de toxicité et des incidences globales des effets indésirables induits par les fluoroquinolones, entre les patients âgés et les patients plus jeunes, au cours des essais cliniques, soit n'a pas été faite (norfloxacin, péfloxacin, énoxacin, lévofloxacin et moxifloxacin), soit conclut à l'absence de différence significative (ciprofloxacin, ofloxacin et loméfloxacin).

Toutefois, une méta-analyse des essais cliniques (48) de la ciprofloxacin conclut que l'incidence des effets indésirables graves tend à augmenter avec l'âge. De même, les décès ayant pu être entraînés par l'effet concernaient plus souvent la population âgée.

Les études de post-commercialisation comparant des sujets âgés à des sujets plus jeunes sont rares. Une étude japonaise (9) a pu mettre en évidence une incidence globale d'effets indésirables induits par la lévofloxacin significativement plus élevée chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes.

Les études ayant inclus des patients âgés présentant des co-morbidités et recevant de multiples traitements sont rarissimes et non comparatives.

Une étude concernant l'ofloxacin (39) a inclus 533 patients âgés, dont 75 % présentaient au moins une co-morbidité et 72,3 % prenaient un ou plusieurs autres médicaments. L'incidence globale des effets indésirables n'était pas plus élevée que celle rapportée lors des essais cliniques (3,44 %).

Une analyse des déclarations spontanées de 3 provinces d'Italie (correspondant à un tiers de la population italienne), entre janvier 1999 et décembre 2001, a rapporté que le nombre de déclarations augmentait avec l'âge. Mais cette augmentation peut être le reflet d'une augmentation de la consommation de fluoroquinolones chez les sujets âgés (70).

Certaines études ont pu mettre en évidence des profils de toxicité différents entre sujets jeunes et sujets âgés, considérant chaque fluoroquinolone individuellement.

II. LES PATIENTS ÂGÉS PAR RAPPORT À CHACUNE DES FLUOROQUINOLONES :

Si l'on tient compte des indications thérapeutiques de chaque fluoroquinolone, la norfloxacin, l'énoxacin et la loméfloxacin peuvent être comparées entre elles, l'ofloxacin peut être comparée à la ciprofloxacin et à la péfloxacin, et la lévofloxacin peut être comparée à la moxifloxacin.

1. La norfloxacin:

La norfloxacin a des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques intéressantes pour la population âgée.

Sa demi-vie d'élimination est courte (3 à 5 heures). Sa concentration sérique maximale est la plus faible des fluoroquinolones, avec des concentrations urinaires très supérieures aux concentrations inhibitrices habituellement nécessaires. Sa fraction métabolisée est faible (20%), ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses.

Elle subit un effet de premier passage hépatique mais s'accumule peu en présence d'une insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé, tant que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 mL/mn. En dessous, une réduction posologique de moitié est recommandée. A 400 mg par jour, l'efficacité thérapeutique de la norfloxacin est conservée.

Elle a un bon profil de tolérance, avec une incidence globale d'effets indésirables induits parmi les plus faibles des fluoroquinolones (4,9 %) au cours des essais cliniques. L'incidence des arrêts de traitement du fait de la survenue d'effet indésirable est la plus faible des fluoroquinolones (< 1 %).

Les essais cliniques n'ont pas comparé les incidences des effets indésirables et les profils de toxicités par tranches d'âge.

D'après les données de la littérature, les effets indésirables induits par la norfloxaciné sont des troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cutanés, musculo-squelettiques, hépatiques, néphrologiques et hématologiques, sans qu'aucun de ces effets n'apparaissent plus fréquents avec la norfloxaciné qu'avec les autres fluoroquinolones.

Toutefois, la norfloxaciné est la seule fluoroquinolone impliquée dans la survenue de syndromes néphrotiques. De plus, les cas rapportés de néphrotoxicité induite par une fluoroquinolone sont plus souvent le fait de la norfloxaciné que de l'énoxaciné et de la loméfloxaciné. Bien que rares, ces cas sont toujours graves.

Une étude suédoise (135) a rapporté que tous les cas d'hallucinations, de confusions et de colites pseudo-membraneuses, induites par la norfloxaciné concernaient la population âgée.

Aucun cas d'effet indésirable induit par la norfloxaciné parmi les 27 patients traités n'a été rapporté, au cours de l'étude menée dans le service de gériatrie du Centre-Hospitalo-Universitaire (C.H.U.) de Nancy.

Les déclarations spontanées d'effet indésirable induit par la norfloxaciné, rapportées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002, étaient un peu plus fréquentes (53,4 %) dans le groupe des patients âgés mais les effets indésirables n'étaient pas plus graves. Les toxicités neurologiques, néphrologiques et hématologiques concernaient beaucoup plus souvent les patients âgés de 65 ans et plus. Aucun cas de colite pseudo-membraneuse n'était rapporté.

2. La péfloxaciné :

La péfloxaciné est fortement métabolisée, par conséquent à haut risque d'interaction médicamenteuse, et transformée en différents métabolites dont un est la norfloxaciné. Sa demi-vie d'élimination est plus longue (11 heures), elle s'accumule lors d'administrations répétées et en présence d'une insuffisance hépatique.

Chez le sujet âgé, sa clairance totale diminue et sa concentration sérique maximale augmente. Une adaptation posologique est donc recommandée, elle devrait être de 800 mg le premier jour et de 400 mg les jours suivants.

L'incidence globale des effets indésirables induits par la péfloxacin (8 %), observée au cours des essais cliniques, est plus élevée que pour la norfloxacin et l'ofloxacin.

Les essais cliniques n'ont pas comparé les incidences des effets indésirables et les profils de toxicités par tranches d'âge.

Une étude (18) a inclus 104 patients âgés de 16 à 104 ans et rapporte une incidence globale d'effets indésirables induits par la péfloxacin très élevée (25 %), mais les sujets âgés n'ont pas été comparés aux sujets plus jeunes.

D'après les données de la littérature, les effets indésirables induits par la péfloxacin sont des troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cutanés, hématologiques et musculo-squelettiques. Les thrombopénies et surtout les tendinopathies sont beaucoup plus fréquemment rencontrées avec la péfloxacin qu'avec les autres fluoroquinolones.

Des études ont pu mettre en évidence que ces deux types d'effets indésirables induits par la péfloxacin concernaient plus souvent la population âgée (23)(99)(109). Les thrombopénies semblent dose-dépendantes et aucun cas de thrombopénie induite par la péfloxacin n'a été rapportée à la posologie de 400 mg par jour.

Aucun patient n'a été traité par péfloxacin dans le service de gériatrie du C.H.U. de Nancy au cours des 6 mois d'enquête.

Les déclarations spontanées d'effet indésirable induit par la péfloxacin, rapportées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002, étaient plus fréquentes (61,25 %) dans le groupe des patients âgés et les effets indésirables étaient à peine plus graves (52,4 % des effets indésirables graves concernaient cette population de patients).

Les toxicités neurologiques et hématologiques concernaient beaucoup plus souvent les patients âgés de 65 ans et plus, et elles étaient plus graves. Les tendinopathies étaient un peu plus fréquemment rapportées chez des sujets âgés.

3. La ciprofloxacine :

La ciprofloxacine est la fluoroquinolone qui a été la plus étudiée.

Sa demi-vie d'élimination est courte (3 à 5 heures), mais elle subit un effet de premier passage hépatique. Son volume de distribution est le plus important de toutes les fluoroquinolones. Elle est partiellement métabolisée (50 %), ce qui augmente le risque d'interaction médicamenteuse.

Elle s'accumule lors d'administrations répétées, en présence d'une ascite ou d'une cholestase décompensant une cirrhose hépatique, ainsi qu'en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/mn).

Chez le sujet âgé, la concentration sérique maximale et la demi-vie d'élimination augmentent légèrement. Les recommandations sont de respecter un intervalle de dose de 12 heures et de réduire la posologie quand la clairance de la créatinine devient inférieure à 20 mL/mn. Cependant, les concentrations sériques et urinaires seraient alors insuffisantes et exposeraient les patients à un risque d'échec thérapeutique, dans le traitement d'infections graves (septicémies et infections compliquées du tractus urinaire) et dans le traitement d'infections causées par certains germes (*Pseudomonas aeruginosa*) pour lesquels les concentrations minimales inhibitrices sont proches des concentrations sériques.

La structure de la ciprofloxacine (74)(annexe 1) la prédisposerait à un risque plus élevé de neurotoxicité induite et d'interaction avec les méthylxanthines et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'incidence globale des effets indésirables induits au cours des essais cliniques est la plus élevée parmi les fluoroquinolones de deuxième génération (9,3 %). Toutefois, les incidences des effets indésirables graves (0,6 %) et des arrêts de traitement du fait de la survenue d'effets indésirables (1,5 %) sont parmi les plus faibles.

Une méta-analyse (48) des profils et des incidences d'effet indésirable induit par la ciprofloxacine n'a pas permis de mettre en évidence de différences entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Cependant, elle fait remarquer que l'incidence des effets indésirables graves tend à augmenter avec l'âge et que les décès pouvant être liés à l'effet étaient plus fréquents chez les patients âgés.

Une étude (42) ayant inclus 261 femmes, âgées de 63 à 102 ans, rapporte une incidence globale d'effets indésirables induits par la ciprofloxacine de 17 %, plus élevée que les incidences habituellement rapportées.

D'après les données de la littérature, les effets indésirables induits par la ciprofloxacine sont des troubles gastro-intestinaux, métaboliques, neurologiques, cutanés et locaux au site d'injection, hématologiques, musculo-squelettiques, cardio-vasculaires, néphrologiques, hépatiques et des organes des sens.

La ciprofloxacine induirait moins de troubles psychiatriques (59), moins de tendinopathies (99)(109), moins de colites pseudo-membraneuses (117) et un peu moins de réactions de photosensibilité que l'ofloxacine (10).

Mais tous les autres types d'effet indésirable étaient plus fréquemment rencontrés avec la ciprofloxacine, et les effets néphrotoxiques, hépatotoxiques et les exacerbations de myasthénie grave sont presque toujours le fait de la ciprofloxacine.

Une étude (112) a pu mettre en évidence une incidence plus élevée des hallucinations et des troubles gastro-intestinaux chez les sujets âgés de 65 ans et plus, par rapport aux sujets plus jeunes.

Les cas d'interaction avec la théophylline et la warfarine sont aussi rapportés plus fréquemment chez des patients âgés (70)(130).

Au cours de l'étude menée pendant 6 mois dans le service de gériatrie du C.H.U. de Nancy, les effets indésirables possiblement induits par la ciprofloxacine étaient une mycose digestive, un syndrome confusionnel associé à une agitation, et des diarrhées associées à la présence de *Clostridium difficile* dans les selles.

Les déclarations spontanées d'effet indésirable induit par la ciprofloxacine, rapportées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002, étaient un peu plus fréquentes (54,9 %) dans le groupe des patients âgés et les effets indésirables étaient un peu plus souvent graves (55,3 % des effets indésirables graves concernaient cette population de patients).

Les toxicités neurologiques, rénales et gastro-intestinales concernaient beaucoup plus souvent les patients âgés de 65 ans et plus, et elles étaient plus graves. Toutes les toxicités rénales étaient graves et tous les effets gastro-intestinaux graves concernaient des patients âgés.

Les tendinopathies étaient également réparties entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Contrairement à la norfloxacin et à la péfloxacin, les thrombopénies étaient également réparties dans les deux groupes d'âge. Cependant, la moyenne d'âge des patients ayant présenté ce type d'effet indésirable était élevée (69,7 ans).

4. L'ofloxacin :

L'ofloxacin a le volume de distribution le plus faible de toutes les fluoroquinolones. Sa fraction métabolisée est extrêmement faible, ce qui limite considérablement le risque d'interactions médicamenteuses. Sa concentration sérique maximale est élevée, et sa demi-vie d'élimination est relativement courte (6 à 8 heures).

Une surveillance des taux plasmatiques d'ofloxacin est recommandée en présence d'une cirrhose hépatique. L'ofloxacin s'accumule chez le sujet âgé et en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn). Une réduction posologique de moitié est alors recommandée.

L'incidence globale des effets indésirables induits par l'ofloxacin, observée au cours des essais cliniques, est la plus faible comparée aux autres fluoroquinolones (4,2 %).

Les essais cliniques n'ont pas retrouvé de différences entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, en terme de fréquence et de profil de toxicité. Une analyse (59) des déclarations spontanées d'effets indésirables induits sur une période de 2 ans et demi aboutit aux mêmes conclusions.

D'après les données de la littérature, les effets indésirables rencontrés avec l'ofloxacin sont des troubles gastro-intestinaux, neuro-psychiatriques, cutanés, métaboliques, hématologiques, musculo-squelettiques, cardio-vasculaires, hépatiques et des organes des sens.

Comme décrit dans le chapitre relatif à la ciprofloxacine, les colites pseudo-membraneuses, les troubles psychiatriques et les troubles du sommeil, les réactions de photosensibilité sont plus fréquemment rencontrés avec l'ofloxacin qu'avec la ciprofloxacine. Les tendinopathies semblent également plus fréquentes, mais sont beaucoup moins souvent induites par l'ofloxacin que par la péfloxacin ou encore la lévofloxacin.

Au cours de l'étude menée pendant 6 mois dans le service de gériatrie du C.H.U. de Nancy, les effets indésirables possiblement induits par l'ofloxacine étaient une vulvo-vaginite, une éruption cutanée, un syndrome confusionnel associé à une agitation et à une agressivité, un épisode convulsif, et deux cas de rupture de la coiffe des rotateurs dont une était associée à une tendinite controlatérale.

Les déclarations spontanées d'effet indésirable induit par l'ofloxacine, rapportées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002, étaient un peu plus fréquentes (56,7 %) dans le groupe des patients âgés et les effets indésirables étaient un peu plus souvent graves (56,4 %% des effets indésirables graves concernaient cette population de patients).

Les effets gastro-intestinaux et néphrotoxiques concernaient uniquement des patients âgés et ils étaient presque toujours graves.

Les toxicités neurologiques et métaboliques concernaient beaucoup plus souvent les patients âgés et ils étaient plus souvent graves.

Les toxicités hématologiques concernaient un peu plus souvent les patients âgés et étaient plus souvent graves.

5. L'énoxacine :

L'énoxacine a des concentrations sériques et urinaires élevées, et une demi-vie d'élimination courte (3 à 6 heures). Elle est partiellement métabolisée et elle est la fluoroquinolone qui se transforme le plus en oxo-métabolite, par conséquent elle est également celle qui présente le risque le plus élevé d'interaction médicamenteuse avec les méthylxanthines et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Elle s'accumule lors d'administrations répétées, en présence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn), et chez les sujets âgés. Ainsi, dans ces deux situations, une réduction posologique de moitié est recommandée.

L'incidence globale des effets indésirables induits par l'énoxacine, observée au cours des essais cliniques, est relativement faible (6,2 %). Au contraire, l'incidence des arrêts de traitement du fait de la survenue d'effet indésirable est relativement importante (2,6 %).

Les essais cliniques n'ont pas comparé les incidences des effets indésirables et les profils de toxicités par tranches d'âge.

D'après les données de la littérature, les effets indésirables rencontrés avec l'énoxacine sont des troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cutanés, métaboliques, musculo-squelettiques, cardio-vasculaires et hépatiques.

L'énoxacine est apparue comme nettement plus phototoxique et a induit plus de convulsions que la norfloxacin, la péfloxacin, l'ofloxacin et la ciprofloxacin. Elle a induit moins de tendinopathies que la péfloxacin, et moins de néphropathies que la norfloxacin. Toutefois, ces cas de néphrotoxicité sont rares.

Aucun patient n'a été traité par énoxacine dans le service de gériatrie du C.H.U. de Nancy au cours des 6 mois d'enquête.

La banque de données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ne contient aucune déclaration concernant l'énoxacine.

6. La loméfloxacin :

La loméfloxacin a une biodisponibilité comparable à la norfloxacin, avec une concentration sérique maximale plus élevée et un volume de distribution plus faible. Elle est peu métabolisée, ce qui limite le risque d'interaction médicamenteuse, et sa demi-vie d'élimination est relativement courte (7 à 8 heures).

Elle s'accumule lors d'administrations répétées, en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn) et chez les sujets âgés. Dans ces deux cas de figure, une réduction posologique de moitié est donc recommandée.

Sa structure chimique (74)(annexe 1) la prédispose à un risque plus important de phototoxicité et, chez l'animal, des transformations papillomateuses ainsi que des carcinomes ont pu être mis en évidence.

L'incidence globale des effets indésirables induits par la loméfloxaciné au cours des essais cliniques n'est pas rapportée. Cependant, l'incidence des effets indésirables neurologiques était nettement plus élevée que pour les autres fluoroquinolones (5,5 %), et les incidences des troubles gastro-intestinaux et cutanés étaient parmi les plus élevées, comparables à celles rapportées pour la péfloxaciné.

Les essais cliniques n'ont pas retrouvé de différences entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, en terme de fréquence et de profil de toxicité (107).

D'après les données de la littérature, les effets indésirables rencontrés avec la loméfloxaciné sont des troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cutanés, métaboliques, musculo-squelettiques, cardio-vasculaires et néphrologiques.

L'incidence des troubles du sommeil était comparable à celle rapportée pour l'ofloxaciné. La loméfloxaciné est la fluoroquinolone qui a entraîné le plus de convulsions, et cet effet est d'autant plus inquiétant qu'il se produit plus fréquemment en l'absence de facteurs de risque. Les réactions de photosensibilité étaient beaucoup plus fréquemment induites par la loméfloxaciné (1,7 %) que par les autres fluoroquinolones.

Une étude japonaise (4) a indiqué qu'un âge supérieur à 60 ans était un facteur de risque de réaction de photosensibilité.

Aucun patient n'a été traité par loméfloxaciné dans le service de gériatrie du C.H.U.de Nancy au cours des 6 mois d'enquête.

La banque de données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ne contient que 4 déclarations spontanées d'effet indésirables. Les deux femmes âgées de 75 et 90 ans ont présenté un syndrome confusionnel, une toxidermie et une insuffisance rénale aiguë.

7. La lévofloxaciné :

La lévofloxaciné a la meilleure biodisponibilité des fluoroquinolones et la concentration sérique maximale la plus élevée.

Elle est peu métabolisée, ce qui limite le risque d'interaction médicamenteuse. Son élimination est essentiellement rénale et sa demi-vie d'élimination est relativement courte (7 à 8 heures).

Elle s'accumule chez les sujets âgés, et en présence d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/mn). Dans ces deux cas de figure, une réduction posologique est recommandée.

L'incidence globale des effets indésirables induits par la lévofloxaciné, observée au cours des essais cliniques, est relativement faible (6,2 %), associée à un taux faible d'effets indésirables graves (1 %). Au contraire, l'incidence des arrêts de traitement du fait de la survenue d'effet indésirable est relativement importante (3,7 %). Les troubles gastro-intestinaux étaient moins fréquents qu'avec les autres fluoroquinolones.

Les essais cliniques n'ont pas comparé les incidences des effets indésirables et les profils de toxicités par tranches d'âge.

Une étude de surveillance japonaise (9) a retrouvé une incidence globale d'effets indésirables induits par la lévofloxaciné significativement plus élevée chez les sujets âgés, par rapport au groupe de patients plus jeunes.

D'après les données de la littérature, les effets indésirables rencontrés avec la lévofloxaciné sont des troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cutanés, métaboliques, hématologiques, musculo-squelettiques, cardio-vasculaires, hépatiques, néphrologiques, des organes des sens et des symptômes généraux.

Au cours de la surveillance en post-commercialisation menée aux Etats-Unis, les cas de dysrythmie sont apparus plus fréquemment avec la lévofloxaciné qu'avec les fluoroquinolones de deuxième génération (8).

L'analyse des déclarations spontanées provenant de 3 provinces d'Italie pendant 2 ans (70) indique que l'incidence des effets indésirables musculo-squelettiques, et notamment les tendinopathies, était nettement plus élevée pour la lévofloxaciné et la péfloxaciné que pour les autres fluoroquinolones.

L'incidence des hallucinations était également plus élevée pour la lévofloxaciné que pour les autres fluoroquinolones, et des cas d'augmentation de l'I.N.R. étaient rapportés. Trois des 5 cas de troubles du rythme sévères étaient induits par la lévofloxaciné.

Aucun patient n'a été traité par lévofloxaciné dans le service de gériatrie du C.H.U. de Nancy au cours des 6 mois d'enquête.

La banque de données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy contient 11 déclarations d'effets indésirables induits par la lévofloxaciné. Ils étaient plus fréquemment rapportés chez des patients âgés et ils étaient plus souvent graves.

Les effets les plus fréquemment rapportés étaient des tendinopathies (5 cas) et concernaient pour 4 d'entre elles des patients âgés de plus de 65 ans. Les effets indésirables neurologiques (2 cas) ne concernaient que des patients âgés et le seul cas d'hépatopathie médicamenteuse concernait un homme de 71 ans.

8. La moxifloxaciné :

La moxifloxaciné est à la fois la plus récente et la moins bien étudiée des fluoroquinolones.

Elle a une excellente biodisponibilité et une concentration sérique maximale élevée. Sa demi-vie d'élimination est la plus longue des fluoroquinolones (12 heures), et sa fraction métabolisée est relativement importante (> 50 %), ce qui laisse supposer un risque non négligeable d'interaction médicamenteuse.

Elle s'accumule lors d'administrations répétées. Elle n'a pas été étudiée en présence d'insuffisance rénale ou hépatique, elle est contre-indiquée dans ces deux cas de figure. Elle n'a pas non plus été étudiée chez les sujets âgés.

L'incidence globale des effets indésirables induits par la moxifloxacin, observée au cours des essais cliniques, est de loin la plus élevée de toutes les fluoroquinolones (27 %), associée à des incidences élevées d'effets indésirables graves (4 %) et d'arrêts de traitement du fait de la survenue d'effets indésirables (5 %).

Elle s'est singularisée par une incidence élevée d'allongement de l'intervalle QT (2,5 %) et les cas d'arythmies étaient plus fréquemment induits par la moxifloxacin (0,1 %) que par l'ofloxacin, la ciprofloxacine et la lévofloxacine.

Les essais cliniques n'ont pas comparé les incidences des effets indésirables et les profils de toxicités par tranches d'âge.

D'après les données de la littérature, les effets indésirables rencontrés avec la moxifloxacin sont des troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cutanés, métaboliques, musculo-squelettiques, cardio-vasculaires, hépatiques et des altérations du goût.

Aucun patient n'a été traité par moxifloxacin dans le service de gériatrie du C.H.U. de Nancy au cours des 6 mois d'enquête.

La banque de données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ne contient aucune déclaration concernant la moxifloxacin.

III. PROFIL DE TOXICITÉ ET PATIENTS À RISQUE :

1. Toxicité digestive :

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les effets les plus fréquemment rencontrés avec les fluoroquinolones, au cours des essais cliniques et des études contrôlées.

Ce type d'effet indésirable est au contraire beaucoup plus rarement rapporté dans les systèmes de déclaration spontanée, ne recevant la plupart du temps que des déclarations concernant des effets indésirables graves. Une explication pourrait être la familiarisation des professionnels de santé avec ce type d'effets indésirables induits par les antibiotiques. Une autre explication pourrait être le manque de spécificité de ce type de symptômes (nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhées).

Dans la littérature, une seule étude (95) ayant inclus 2018 patients et concernant la ciprofloxacine a rapporté que les symptômes gastro-intestinaux avaient tendance à se produire plus fréquemment chez les sujets âgés.

Les effets indésirables graves sont à type de colites pseudo-membraneuses (CPM) et peuvent se rencontrer avec toutes les fluoroquinolones, même si une étude française (117) a pu mettre en évidence qu'elles étaient plus souvent induites par l'ofloxacine que par les autres fluoroquinolones. Cette étude de près de 900 cas de CPM a pu mettre en évidence des facteurs de risque de survenue d'un tel effet qui sont de multiples antibiothérapies successives ou simultanées et la présence d'infections entériques comme une salmonellose.

Dans la littérature, une seule étude (135) concernant la norfloxacine a indiqué que tous les cas de CPM rapportés s'étaient produits chez des patients âgés de 77 à 82 ans.

Les cas déclarés d'effets indésirables gastro-intestinaux au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy sur une période de 10 ans sont anecdotiques, mais étaient plus fréquemment rapportés chez des sujets âgés et étaient plus graves.

De plus, 6 des 7 cas déclarés de CPM concernaient des sujets âgés et l'ofloxacin était effectivement la fluoroquinolone la plus souvent impliquée (4 cas).

Toutefois, les fluoroquinolones induisent peu de CPM, comparativement aux autres antibiotiques, probablement du fait de leur spectre antibactérien peu actif sur les anaérobies.

La toxicité digestive des fluoroquinolones est dose-dépendante. Les recommandations d'adaptation posologique pourraient donc limiter le risque de survenue de ce type d'effet indésirable.

2. Toxicité neurologique :

Les troubles du sommeil sont plus fréquents avec l'ofloxacin (59) et la loméfloxacin (10), les troubles psychiatriques sont plus fréquents avec l'ofloxacin (59), les convulsions sont plus fréquentes avec la loméfloxacin (10) et l'énoxacin (74).

Dans la littérature, une étude suédoise (135) a observé que toutes les confusions et hallucinations induites par la norfloxacin rapportées pendant 3 ans concernaient des patients âgés de plus de 65 ans.

Une étude américaine (112) ayant inclus 2018 patients a permis d'observer 4 cas d'hallucinations induites par la ciprofloxacine, dont 3 concernaient des patients âgés de plus de 70 ans. Cette étude a également rapporté que les augmentations de théophyllinémie étaient plus fréquentes chez les sujets âgés.

Une étude finlandaise (54), ayant inclus 67 patients âgés de 67 à 95 ans, rapporte 4 cas de convulsions induites par l'énoxacin.

Les cas déclarés d'effets indésirables neurologiques, au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy sur une période de 10 ans, concernaient beaucoup plus souvent les patients âgés (73,7 % des patients) et étaient beaucoup plus souvent graves chez ces patients (75,7 % des effets graves). Cette tendance était observée pour toutes les fluoroquinolones.

La toxicité neurologique des fluoroquinolones est dose-dépendante. Les facteurs de risque sont une alcoolisation chronique, des antécédents d'épilepsie ou de traumatisme crânien, la présence d'une affection neurologique, une interaction avec les méthylxanthines, avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et peut-être avec le métronidazole.

Les sujets âgés sont souvent des patients qui présentent davantage de facteurs de risque par rapport aux patients plus jeunes. Par ailleurs, les infections des patients âgés sont souvent plus graves et potentiellement confusiogènes.

3. Toxicité cutanée :

Globalement, les effets indésirables cutanés ne sont pas plus fréquents ni plus graves chez les sujets âgés comparativement aux sujets plus jeunes. De plus, les éruptions cutanées, urticariennes, eczémas, et réactions anaphylactiques sont plus fréquemment rencontrés chez des sujets jeunes.

Au contraire, les réactions de photosensibilité, plus fréquentes avec la loméfloxacin et l'énoxacin, semblent concerner plus souvent les sujets âgés.

Une étude japonaise (4) a analysé 44 cas de réaction de photosensibilité induite par la loméfloxacin, en suivant 4276 patients sur une période de 2 ans. Elle conclut qu'un âge supérieur à 60 ans est un facteur de risque de présenter un tel effet (38 des 44 réactions étaient observées chez des patients âgés de 60 ans et plus).

Les réactions de photosensibilité sont dose-dépendantes et les autres facteurs de risque mis en évidence sont une exposition aux U.V.A, un phototype clair, un traitement antérieur par quinolone, la présence de co-morbidités.

Dans la littérature, les cas décrits de vascularite et de nécrolyse épidermique induites par des fluoroquinolones sont rares, mais concernent presque toujours des sujets âgés de 65 ans et plus.

Les 2 cas décrits de lymphadénopathie angio-immunoblastique étaient induits par la ciprofloxacine et concernaient des hommes âgés de 67 et 69 ans. Toutes ces réactions sont imprévisibles.

Les réactions cutanées, déclarées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy sur une période de 10 ans, étaient ni plus fréquentes ni plus graves chez les sujets âgés. Il en est de même pour les réactions de photosensibilité. Les rares cas de vascularite, nécrolyse épidermique et syndrome de Lyell concernaient presque exclusivement des sujets âgés.

4. Toxicité musculo-squelettique :

Les arthralgies et les myalgies sont beaucoup moins fréquentes que les tendinopathies, moins graves et concernent le plus souvent des patients jeunes.

Les tendinopathies sont un effet de classe, plus fréquemment induites par la péfloxacinine par rapport à l'ofloxacine, la norfloxacine et la ciprofloxacine, et l'incidence de ces effets est estimée de 15 à 20/100 000 patients traités. L'analyse des déclarations spontanées de trois provinces italiennes (70) révèle que les tendinopathies sont beaucoup plus souvent induites par la lévofloxacine que par l'ofloxacine, la ciprofloxacine et la norfloxacine.

Le risque semble augmenter avec la dose et la durée du traitement. Les facteurs de risque retrouvés étaient un âge supérieur à 60 ans, des antécédents de tendinopathie induite par une fluoroquinolone, l'association à un traitement corticostéroïdien, la présence d'une insuffisance rénale voire d'une dyslipidémie.

Une étude (106) a suggéré que la ciprofloxacine pourrait affecter de manière plus importante les tendons qui ont une capacité limitée de réparation (patients âgés).

Une étude réalisée par le service de pharmacologie clinique de Nancy a analysé 521 cas de tendinopathie induite par une fluoroquinolone entre 1985 et 1993 (99)(109). Plus d'un tiers des patients était âgé de plus de 60 ans et la moyenne d'âge des patients était de 62 ans.

La banque de données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy contient, sur une période de 10 ans :

- 12 cas de tendinopathies induites par la norfloxacin (dont 2 patients âgés ; moyenne d'âge des patients de 45,2 ans),
- 28 cas de tendinopathies induites par la péfloxacin (dont 15 patients âgés ; moyenne d'âge des patients de 60,7 ans),
- 10 cas de tendinopathies induites par la ciprofloxacin (dont 5 patients âgés ; moyenne d'âge des patients de 57,6 ans),
- 19 cas de tendinopathies induites par l'ofloxacin (dont 11 patients âgés ; moyenne d'âge des patients de 65,25 ans),
- 5 cas de tendinopathies induites par la lévofloxacin (dont 4 patients âgés ; moyenne d'âge des patients de 68,2 ans).

Les tendinopathies induites par les fluoroquinolones étaient donc plus fréquemment rapportées chez les sujets âgés, la moyenne d'âge des patients était de 59,5 ans. Toutefois, les tendinopathies induites par la norfloxacin concernaient des patients beaucoup plus jeunes.

5. Toxicité hématologique :

Des éosinophilies, neutropénies, leucopénies, agranulocytoses, pancytopénies ont été rapportées mais restent relativement rares. Ce qui caractérise la toxicité hématologique des fluoroquinolones est leur propension à induire des thrombopénies.

Ces thrombopénies sont donc un effet de classe, plus souvent induites par la péfloxacin que par les autres fluoroquinolones, et semblent dose-dépendantes.

Une étude (18), concernant la péfloxacin, a pu mettre en évidence que toutes les diminutions du nombre de plaquettes, dans les limites inférieures de la normale, étaient observées chez des sujets âgés de 65 ans et plus.

Une analyse des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice (23), rapportait que les 18 cas de thrombopénie induite par la péfloxacin étaient observés chez des patients âgés en moyenne de 75 ans.

Les cas de thrombocytopénies, induites par une fluoroquinolone et déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy sur une période de 10 ans, concernaient beaucoup plus souvent des patients âgés de 65 ans et plus (16 des 23 cas déclarés), et la moyenne d'âge des patients était de 72 ans.

Des facteurs de risque n'ont pas pu être mis en évidence, il est recommandé de réduire la posologie (au moins pour la péfloxacin) chez les sujets âgés et de surveiller l'hémogramme des patients âgés de 70 ans et plus.

6. Toxicité néphrologique :

Il peut s'agir, soit de réactions immuno-allergiques non dose-dépendantes, soit d'une toxicité directe dose-dépendante. Elles sont rares mais toujours graves, presque toujours le fait de la ciprofloxacine et, à un moindre degré, le fait de la norfloxacine.

Une étude française (84) des cas rapportés d'insuffisance rénale aiguë, induite par une fluoroquinolone, a indiqué que le grand âge était un facteur de risque possible.

Il ressort d'une analyse de 15 cas (75) que les facteurs de risque pourrait être un âge supérieur à 60 ans, la présence d'autres médicaments néphrotoxiques, et une posologie élevée de ciprofloxacine. Les mesures préventives proposées étaient une hydratation suffisante et un pH urinaire maintenu acide.

Les cas de néphrotoxicités, induites par une fluoroquinolone et déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy sur une période de 10 ans, concernaient beaucoup plus souvent les sujets âgés et étaient tous graves. La moyenne d'âge des patients était de 74,8 ans, 12 des 14 patients avaient 65 ans et plus, et 9 des 14 patients avaient plus de 70 ans.

Le mécanisme physiopathologique de la néphrotoxicité des fluoroquinolones pourrait être la précipitation de cristaux, favorisée par un défaut d'acidification des urines. Il serait alors possible que la diète faiblement protéinée des sujets âgés, favorisant l'alcalinisation des urines, en soit un facteur de risque.

7. Les autres toxicités :

Elles ne sont pas plus fréquentes ni plus graves chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Il s'agit des troubles métaboliques, cardio-vasculaires, respiratoires, des organes des sens, des symptômes généraux et des vulvo-vaginites.

La grande inconnue reste l'hépatotoxicité des fluoroquinolones, sans doute parce-que les cas rapportés sont rares.

Une équipe espagnole a analysé 13 cas d'hépatotoxicité induits par la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la norfloxacine. Sept patients étaient âgés de plus de 65 ans mais des facteurs de risque n'ont pas pu être mis en évidence (78). Dans la littérature, des hépatotoxicités ont été décrites avec toutes les fluoroquinolones et concernaient souvent des patients âgés et très âgés.

IV. LES CAS OBSERVÉS DANS LE SERVICE DE GÉRIATRIE :

Les deux syndromes confusionnels étaient observés chez des patients présentant des facteurs de risque (antécédent d'épilepsie, présence d'une affection neurologique, association à des anti-inflammatoires non stéroïdiens).

De plus, le premier avait 92 ans et recevait 500 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures, et le second avait 90 ans et recevait 200 mg d'ofloxacine toutes les 12 heures. Ces posologies sont plus élevées que celles recommandées chez les sujets âgés. Ces patients étaient également traités par d'autres médicaments pouvant induire eux-mêmes des syndromes confusionnels.

La crise convulsive était observée chez une femme de 88 ans, traitée par 200 mg d'ofloxacine toutes les 12 heures, posologie plus élevée que celle recommandée chez les sujets âgés. Elle présentait également une insuffisance cardiaque globale qui aurait pu favoriser l'accumulation sérique d'ofloxacine.

Une femme de 80 ans a présenté une diarrhée associée à la présence de *Clostridium difficile*. Elle avait reçu de multiples triples antibiothérapies successives et elle était hospitalisée pour une diarrhée suspectée d'origine bactérienne mais non identifiée.

Les deux cas de rupture de la coiffe des rotateurs, dont une était associée à une tendinite controlatérale, concernaient deux patients âgés de 80 et 87 ans, qui étaient traités par 200 mg d'ofloxacine toutes les 12 heures (posologie plus élevée que celle recommandée) et 200 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures. La patiente traitée par ciprofloxacine recevait de manière concomitante de l'hydrocortisone, et les deux patients avaient été victimes d'une chute quelques jours auparavant.

V. CONCLUSIONS :

Des recommandations de réduction posologique ont été formulées pour toutes les fluoroquinolones, lorsqu'elles doivent être administrées à des sujets âgés. En effet, les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement physiologique, sont un facteur d'accumulation sérique de ces antibiotiques. Lorsque les posologies sont réduites, l'efficacité thérapeutique des fluoroquinolones est conservée, à l'exception de la ciprofloxacine dans certaines indications (traitement des infections sévères et des infections à *Pseudomonas aeruginosa*).

Par ailleurs, la présence d'une co-morbidité grave telle qu'une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, une insuffisance cardiaque, une dénutrition, une déshydratation et la présence de traitements associés, multiplient le risque d'accumulation sérique de ces fluoroquinolones. Par conséquent, le risque de présenter un effet indésirable dose-dépendant est beaucoup plus important pour un sujet âgé malade que pour un sujet âgé sain.

Les tendinopathies, les thrombopénies, les néphropathies, les réactions neurologiques et de photosensibilité apparaissent dose-dépendantes. Tous ces effets indésirables se produisent plus fréquemment chez les sujets âgés, comparativement aux sujets plus jeunes. Les colites pseudo-membraneuses sont également plus fréquentes chez les sujets âgés, mais ne sont pas dose-dépendantes.

Presque pour tous ces types d'effet indésirable, un profil de patient à risque a pu être mis en évidence.

Les néphrotoxicités induites par les fluoroquinolones concernent presque exclusivement des sujets âgés et des sujets très âgés. Elles sont le plus souvent induites par la ciprofloxacine et, à un moindre degré, par la norfloxacine. Ce type d'effet indésirable est, cependant, rarement rencontré.

Les facteurs de risque, mis en évidence dans la littérature, sont un âge supérieur à 60 ans, la co-administration de médicaments néphrotoxiques (ciclosporine, aminosides) et une posologie élevée de ciprofloxacine. Les réactions néphrotoxiques sont également plus fréquentes chez les patients neutropéniques, lorsque leurs traitements associent une fluoroquinolone à d'autres antibiotiques (110).

La ciprofloxacine s'accumule peu chez le sujet âgé sain, mais sa clairance hépatique pourrait diminuer de manière conséquente en présence d'une dénutrition, d'une cirrhose hépatique décompensée, d'une insuffisance rénale sévère, d'un syndrome inflammatoire et de médicaments associés.

La diète faiblement protéinée des sujets âgés, en favorisant l'alcalinisation des urines, pourrait être un facteur de risque supplémentaire.

Les colites pseudo-membraneuses sont apparues plus fréquentes chez les sujets âgés à travers les différents systèmes de surveillance, et plus fréquemment induites par l'ofloxacine que par les autres fluoroquinolones. Cependant, les sujets âgés souffrent souvent d'infections plus sévères comparativement aux sujets plus jeunes. Ces infections nécessitent le plus souvent une antibiothérapie multiple.

De multiples antibiothérapies successives ou simultanées, et la présence d'infections entériques comme une salmonellose, ont été les facteurs de risque mis en évidence dans la littérature.

Les troubles neuro-psychiatriques induits par les fluoroquinolones sont observés beaucoup plus fréquemment chez les sujets âgés, comparativement aux sujets plus jeunes. En terme de fréquence, il s'agit du deuxième type d'effet indésirable rencontré avec les fluoroquinolones, après les troubles digestifs. Cette tendance a été observée pour toutes les fluoroquinolones.

Les facteurs de risque, mis en évidence dans la littérature, sont une alcoolisation chronique, des antécédents d'épilepsie ou de traumatisme crânien, la présence d'une affection neurologique, un traitement concomitant par théophylline ou anti-inflammatoire non stéroïdien, et peut-être un traitement concomittant par métronidazole.

La toxicité neurologique des fluoroquinolones est dose-dépendante. Par conséquent, tous les facteurs d'accumulation sérique de ces molécules pourraient être considérés comme des facteurs de risque. Il peut s'agir d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance hépatique, d'une insuffisance cardiaque, d'une dénutrition, d'une déshydratation ou d'une polymédication, et ceci d'autant plus que cette polymédication est composée de médicaments interagissant avec les fluoroquinolones (théophylline, anti-inflammatoires non stéroïdiens, warfarine, anti-histaminiques de type 2, probénécide).

Les réactions de photosensibilité sont dose-dépendantes et, par conséquent, tous les facteurs d'accumulation sérique de ces molécules pourraient être considérés comme des facteurs de risque.

Elles semblent plus fréquentes chez les sujets âgés, au moins en ce qui concerne la loméfloxacin. Les autres facteurs de risque, mis en évidence dans la littérature, sont un phototype clair, une exposition aux U.V.A., et un traitement antérieur par quinolone.

Le risque d'observer des tendinopathies, induites par une fluoroquinolone, augmente avec la dose et la durée du traitement. Par conséquent, tous les facteurs d'accumulation sérique de ces molécules pourraient être considérés comme des facteurs de risque.

Les facteurs de risque mis en évidence dans la littérature sont un âge supérieur à 60 ans, des antécédents de tendinopathie induite par une fluoroquinolone, l'association à un traitement corticostéroïdien, la présence d'une insuffisance rénale voire d'une dyslipidémie.

Les thrombopénies sont plus fréquentes chez les sujets âgés comparativement aux sujets plus jeunes, et elles apparaissent même plus fréquentes chez les sujets très âgés comparativement aux sujets âgés.

Elles sont apparues dose-dépendantes, au moins en ce qui concerne la péfloxacin. Par conséquent, tous les facteurs d'accumulation sérique de ces molécules pourraient être considérés comme des facteurs de risque.

D'autres facteurs de risque n'ayant pu être mis en évidence, il est recommandé de surveiller l'hémodiagramme des patients âgés de 70 ans et plus.

Les profils de tolérance sont différents d'une fluoroquinolone à l'autre et doivent être pris en considération pour le choix du traitement.

L'incidence globale des effets indésirables induits par la norfloxacin est nettement plus faible que celle de la loméfloxacin et de l'énoxacin.

Les réactions neurologiques et de photosensibilité sont plus fréquentes avec la loméfloxacin et l'énoxacin qu'avec la norfloxacin.

Les néphrotoxicités sont plus souvent induites par la norfloxacin que par ces deux autres fluoroquinolones.

Toutefois, les néphropathies sont des effets indésirables rares, alors que les réactions neurologiques et de photosensibilité sont des effets indésirables fréquemment rencontrés.

L'incidence globale des effets indésirables induits par l'ofloxacin est nettement plus faible que celle de la ciprofloxacin et de la péfloxacin.

Les thrombopénies et les tendinopathies sont plus fréquentes avec la péfloxacin qu'avec les autres fluoroquinolones.

Toutefois, les colites pseudo-membraneuses, les troubles du sommeil et les troubles psychiatriques sont plus souvent induits par l'ofloxacin que par les autres fluoroquinolones.

Les troubles psychiatriques (hallucinations essentiellement) sont plus fréquemment induits par l'ofloxacin et la lévofloxacin. Les troubles du sommeil sont plus fréquemment induits par l'ofloxacin et la loméfloxacin. Les crises convulsives sont plus fréquemment induites par la loméfloxacin et l'énoxacin.

De plus, les réactions de photosensibilité et les tendinopathies sont plus fréquentes avec l'ofloxacin qu'avec la ciprofloxacine.

Au contraire, les thrombopénies et les néphropathies sont plus fréquentes avec la ciprofloxacine qu'avec l'ofloxacin.

La lévofloxacine induit plus fréquemment des troubles du rythme sévères que les fluoroquinolones de deuxième génération. Ces troubles du rythme peuvent être induits par toutes les fluoroquinolones, il est par conséquent recommandé d'éviter l'administration concomitante de fluoroquinolone et de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT.

Par ailleurs, l'incidence des tendinopathies induites par la lévofloxacine semble comparable à celle de la péfloxacine. De plus, il semblerait que les hallucinations soient fréquentes avec la lévofloxacine (70).

L'incidence globale des effets indésirables induits par la moxifloxacine est de loin la plus élevée de toutes les fluoroquinolones. Elle n'a pas été étudiée chez les sujets âgés et chez les sujets souffrants d'insuffisances rénale et/ou hépatique. Elle provoque fréquemment des allongements de l'intervalle QT (2,5 % des patients au cours des essais cliniques). A ce jour, les données de la surveillance après commercialisation ne sont pas encore disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Allon M. , Lopez E.J. , Min K.W. Acute renal failure due to ciprofloxacin. Arch. Intern. Med. , 1990 ; 150, 10, p 2187-9
- 2- Anand A. Ciprofloxacin nephrotoxicity. Arch. Intern. Med. , 1993 ; 153, 23, p 2705-6
- 3- Andrejak M. , Schmit J.L. , Tondriaux A. , Hary L. , Debailleux S. , Moore N. Effets indésirables neurologiques des fluoroquinolones. Thérapie, 1992 ; 47, 5, p 415-8
- 4- Arata J. , Horio T. , Soejima R. , Ohara K. Photosensitivity reactions caused by lomefloxacin hydrochloride : a multicenter survey. Antimicrob. Agents Chemother. , 1998 ; 42, 12, p 3141-5
- 5- Arcieri G.M. ,Becker N. , Esposito B. , Griffith E. , Heyd A. , Neumann C. , O'Brien B. , Schacht P. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. Am. J. Med. , 1989 ; 87, (5A), p 92S-97S
- 6- Arvieux C., Charasse C. , Guilhem I. , Rivalan J. , Le Pogamp P. , Ramee M.P. Insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle après traitement par ciprofloxacine. Presse Med. , 1991 ; 20, 34, p 1686
- 7- Bailey J.R. , Trott S.A. , Philbrick J.T. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. Am. J. Nephrol. ,1992 ; 12, 4, p 271-3
- 8- Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation : a not-so-unexpected class effect. J. Antimicrob. Chemother. , 2000 ; 45, 5, p 557-9
- 9- Ball P. , Mandell L. , Niki Y. , Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. Drug Saf. , 1999 ; 21, 5, p 407-21
- 10- Ball P. ,Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. Drug Saf. , 1995 ; 13, 6, p 343-58
- 11- Bégaud B. , Evreux J.C. , Jouglard J. , Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Thérapie, 1985 ; 40, p 111-8
- 12- Bergan T. Quinolones in the elderly. Drugs, 1995 ; 49 (Suppl. 2), p 112-4

- 13- Bergogne-Berezin E. Fluoroquinolones. Propriétés pharmacocinétiques et nouveaux concepts pharmacodynamiques. *Presse Med.* , 1997 ; 26, 12, p 577-82
- 14- Bertino J. Jr. , Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin. Ther.* , 2000 ; 22, 7, p 798-817
- 15- Bjornsson E. , Olsson R. , Remotti H. Norfloxacin-induced eosinophilic necrotizing granulomatous hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* , 2000 ; 95, 12 , p 3662-4
- 16- Blondeau J.M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones : a review. *Clin. Ther.* , 1999 ; 21, 1, p 3-40
- 17- Boelaert J. , de Jaegere PP. , Daneels R. , Schurgers M. , Gordts B. , van Landuyt H.W. Case report of renal failure during norfloxacin therapy. *Clin. Nephrol.* , 1986 ; 25, 5, p 272
- 18- Boerema J.B. , Pauwels R. , Scheepers J. , Crombach W. Efficacy and safety of pefloxacin in the treatment of patients with complicated urinary tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1986 ; 17 Suppl. B, p 103-9
- 19- Bressolle F. , Goncalves F. , Gouby A. , Galtier M. Pefloxacin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* , 1994 ; 27, 6, p 418-46
- 20- Cain D.B. , O'Connor M.E. Pseudomembranous colitis associated with ciprofloxacin. *Lancet*, 1990 ; 336, 8720, p 946
- 21- Carbon. C. Tolérance de la lévofloxacin, dossier clinique et données de pharmacovigilance. *Thérapie*, 2001 ; 56, 1, p 35-40
- 22- Chamouard P. , Duclos B. , Welsch M. , Gold A. Thrombopénie sévère et réversible induite par la norfloxacin. *Presse Med.* , 1987 ; 16, 39, p 1978-9
- 23- Chichmanian R.M. , Spreux A. , Bernard E. , Garraffo R. , Fuzibet J. G. Thrombopénies dues à la péfloxacin : une toxicité dose-dépendante ? *Thérapie*, 1992 ; 47, 5, p 419-21
- 24- Chien S.A. , Chow A.T. , Natarajan J , Williams R.R. , Wong F.A. , Rogge M.C. , Nayak K. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500 mg oral dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* , 1997 ; 41, 7, p 1562-5
- 25- Choe U. , Rothschild B.M. , Laitman L. Ciprofloxacin-induced vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 1989 ; 320, 4, p 257-8
- 26- Christ W. Central nervous system toxicity of quinolones : human and animal findings. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1990 ; 26 Suppl B, p 219-25

- 27- Clark D.W. , Layton D. , Wilton L.V. , Pearce G.L. , Shakir S.A. Profiles of hepatic and dysrhythmic cardiovascular events following use of fluoroquinolone antibacterials: experience from large cohorts from the drug safety research unit prescription-event monitoring database. *Drug Saf.* , 2001 ; 24, 15, p 1143-54
- 29- Conri C. , Lartigue M.C. , Abs L. , Mestre M.C. , Vincent M.P. , Haramburu F. , Constans J. Convulsions chez une malade traitée par péfloxacin et théophylline. *Thérapie*, 1990 ; 45, p 357-60
- 29- Correia O. , Delgado L. , Barros M.A. Bullous photodermatosis after lomefloxacin. *Arch. Dermatol.* , 1994 ; 130, 6, p 808-9
- 30- Corvaisier S. , Bleyzac N. , De Montclos M. , Druguet M. , Albrand G. , Carret G. , Maire P. Viellissement différentiel rénal et pharmacocinétique de population de l'ofloxacin chez le sujet âgé. *Thérapie*, 1999 ; 54 ,2 , p 223-31
- 31- Dan M. , Samra Z. Clostridium difficile colitis associated with ofloxacin therapie. *Am. J. Med.* , 1989 ; 87, 4, p 479
- 32- Digwood-Lettieri S. , Reilly K.J. , Haith L.R. Jr. , Patton M.L. , Guilday R.J. , Cawlay M.J. , Ackerman B.H. Levofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis in an elderly patient. *Pharmacotherapy*, 2002 ; 22, 6, p 789-793
- 33- Dobbs B.R. , Gazeley L.R. , Campbell A.J. , Edwards I.R. The effect of age on the pharmacokinetics of enoxacin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* , 1987 ; 33, p 101-4
- 34- Domagala J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1994 ; 33, 4, p 685-706
- 35- Durand J.M. , Telle H. , Quiles N. , Taramasco V. , Kaplanski G. , Soubeyrand J. Syndrome confusionnel, myoclonies et traitement par la péfloxacin. *Ann. Med. Interne (Paris)*, 1993 ; 144, 7, p 495-6
- 36- Eliopoulos G.M. New quinolones : pharmacology, pharmacokinetics, and dosing in patients with renal insufficiency . *Rev. Infect. Dis.* , 1988 ; 10 Suppl 1, p S102-5
- 37- Fillastre J.P. , Leroy A. , Moulin B. , Dhib M. , Borsa -Lebas F. , Humbert G. Pharmacokinetics of quinolones in renal insufficiency. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1990 ; 26, Suppl. B, p 51-60
- 38- Fish D.N. , Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.* , 1997 ; 32, 2, p 101-19

- 39- Fostini R. , Girelli M. , Dalle Vedove P. , Benedetti M. , Recchia G. Safety profile of ofloxacin in elderly patients. *Drugs Exptl. Clin. Res.* , 1988 ; 14, 6, p 393-5
- 40- Fouchs S. , Simon Z. , Brezis M. Fatal hepatic failure associated with ciprofloxacin. *Lancet*, 1994 ; 343, 8899, p 738-9
- 41- Gineston J. L. , Reix N. , Andrejak M. , Capron J. P. Colite pseudo-membraneuse induite par l'ofloxacin. *Gastroenterol. Clin. Biol.* , 1989 ; 13, 8-9, p 745
- 42- Gomolin Irving H. , Siami P.F. , Reuning-Scherer J. , Haverstock D.C. , Heyd A. , and the Oral Suspension Study Group. Efficacy and safety of ciprofloxacin oral suspension versus trimethoprim-sulfamethoxazole oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. *J. Am. Geriatr. Soc.* , 2001 ; 49, p 1606-1613
- 43- Gonzalez Carro P. , Huidobro M.L. , Zabala A.P. , Vicente E.M. Fatal subfulminant hepatic failure with ofloxacin . *Am. J. Gastroenterol.* , 2000 ; 95, 6, p 1606
- 44- Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones. *Rev. Infect. Dis.* , 1988 ; 10, Suppl. 1, p S258-61
- 45- Hanson B. , D'Hondt A. , Depierreux M. , Lustman F. Nephrotic syndrome after norfloxacin. *Nephron*, 1996 ; 74, p 446
- 46- Harrell R. M. Fluoroquinolones-induced tendinopathy : what do we know ? *South. Med. J.* , 1999 ; 92, 6 , p 622-5
- 47- Hayem G. , Carbon C. A reappraisal of quinolone tolerability. The experience of their musculoskeletal adverse effects. *Drug Saf.* , 1995 ; 13, 6, p 338-42
- 48- Heyd A. , Haverstock D. Retrospective analysis of the safety profile of oral and intravenous ciprofloxacin in a geriatric population. *Clin. Ther.* , 2000 ; 22, 10, p 1239-50
- 49- Higgins K. Potential toxicity of ciprofloxacin. *Ophtalmology*, 1991 ; 98, 2, p 120-1
- 50- Hirata C. A. , Guay D. R. , Awni W. M. , Stein D. J. , Peterson P. K. Steady-state pharmacokinetics of intravenous and oral ciprofloxacin in elderly patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* , 1989 ; 33, 11, p 1927-31
- 51- Hu K. T. , Matayoshi A. , Stevenson F. T. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am. J. Med. Sci.* , 2001 ; 322, 3, p 133-6

- 52- Huminer D. , Cohen J. D. , Majadla R. , Dux S. Hypersensitivity vasculitis due to ofloxacin . Br. Med. J. , 1989 ; 299, 6694, p 303
- 53- Huston K.A. Achilles tendinitis and tendon rupture due to fluoroquinolone antibiotics. N. Engl. J. Med. , 1994 ; 331, 11, p 748
- 54- Huttunen M. , Kunnas K. , Saloranta P. Enoxacin treatment of urinary tract infections in elderly patients. J. Antimicrob. Chemother. , 1988 ; 21, Suppl. B, p 105-11
- 55- Imani K. , Druart F. , Glibert A. , Morin T. Troubles neuro-psychiatriques induits par la ciprofloxacine. Presse Med. , 2001 ; 30, 27, p 1356
- 56- Imrie K. , Gold W. , Salit I. , Keating A. Ciprofloxacin-induced neutropenia and erythema multiforme. Am. J. Hematol. , 1993 ; 13, 2, p 159-60
- 57- Jeandel C. , Laurain M.C. , Jouanny P. , Penin F. , Vespignani H. Etat de mal épileptique sous ofloxacin. Rev. Med. Interne, 1994 ; 15, 3, p 218-9
- 58- Jonsson M. , Englund G. , Norgard K. Norfloxacin versus pivmecillinam in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in hospitalized elderly patients. Scand. J. Infect. Dis. , 1990 ; 22, 3, p 339-44
- 59- Jungst G. , Mohr R. Overview of postmarketing experience with ofloxacin in Germany. J. Antimicrob. Chemother. , 1988 ; 22 Suppl. C, p 167-75
- 60- Jungst G. , Mohr R. Side effects of ofloxacin in clinical trials and in postmarketing surveillance. Drugs, 1987 ; 34, Suppl. 1, p 144-9
- 61- Just P.M. Overview of the fluoroquinolone antibiotics. Pharmacotherapy, 1993 ; 13, 2 Pt 2, p 4S-17S
- 62- Karim A. , Ahmed S. , Rossoff L.J. , Siddiqui R.K. , Steinberg H.N. Possible levofloxacin-induced acute hepatocellular injury in a patient with chronic obstructive lung disease. Clin. Infect. Dis. , 2001 ; 33, 12, p 2088-90
- 63- Kelly J.G. , Deane N.B. , Lavan J. , Noel J. Chronic dose urinary and serum pharmacokinetics of norfloxacin in the elderly. Br. J. Clin. Pharmacol. , 1988 ; 26, 6, p 787-90
- 64- Klimberg I.W. , Cox C.E. 2nd, Fowler C.L. , King W. , Kim S.S. , Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology, 1998 ; 51, 4, p 610-5

- 65- Knoops L. , Van den Neste E. , Hamels J. , Theate I. , Mineur P. Angioimmunoblastic lymphadenopathy following ciprofloxacin administration. *Acta. Clin. Belg.* , 2002 ; 57, 2, p 71-3
- 66- Langtry H.D. , Lamb H.M. Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs*, 1998 ; 56, 3, p 487-515
- 67- Lebel M. , Bergeron M.G. Pharmacokinetics in the elderly. Studies on ciprofloxacin. *Am. J. Med.* ,1987 ; 82, 4A, p 108-14
- 68- Lebrech D. , Gaudin C. , Benhamou J.P. Pharmacokinetics of lomefloxacin in patients with cirrhosis. *Am. J. Med.* , 1992 ; 92, suppl. 4A, p 41S-44S
- 69- Lehmann M. , Arnaud C. , Le Quellec A. , Galley-Rand M. , Ciurana A.J. , Blayac J.P. Thrombocytopenie probablement induite par la norfloxacin. A propos d'un cas. *Therapie*, 1991 ; 46, 5, p 410-1
- 70- Leone R. , Venegoni M. , Motola D. , Moretti U. , Piazzetta V. , Cocci A. , Resi D. , Mozzo F. , Velo G. , Burzillieri L. , Montanaro N. , Conforti A. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials. *Drug Saf.* , 2003 ; 26, 2, p 109-20
- 71- Leophonte P. , Veyssier P. La levofloxacin dans le traitement des pneumonies communautaires à pneumocoque. *Presse Med.* , 1999 ; 28, 36, p 1975-9
- 72- Lepage J.Y. , Caillon J. , Malinowsky J.M. , Lequerre S. , Cozian A. , Le Normand Y. , Potel G. , Drugeon H. , Baron D. Pharmacokinetics of norfloxacin in the elderly. *Fundam. Clin. Pharmacol.* , 1991 ; 5, 3, p 203-8
- 73- Lieu P.K. , Tok S.C. , Ismail N.H. , Chng H.H. Ciprofloxacin-induced cutaneous vasculitis. *Allergy*, 1997 ; 52, 5, p 593-4
- 74- Lipsky B.A. , Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles : a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.* , 1999 ; 28, 2, p 352-64
- 75- Lo W.K. , Rolston K.V.I. , Rubenstein E.B. , Bodey G.P. Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity in patients with cancer. *Arch. Intern. Med.* , 1993 ; 153, 10, p 1258-62
- 76- Lode H. , Hoffken G. , Boeck M. , Deppermann N. , Borner K. , Koeppe P. Quinolone pharmacokinetics and metabolism. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1990 ; 26 Suppl. B, p 41-9
- 77- Low N. , Harries A. Ciprofloxacin and pseudomembranous colitis ; *Lancet*, 1990 ; 336, 8729, p 1509-10

- 78- Lucena M.I. , Andrade R.J., Sanchez-Martinez H. , Perez-Serrano J.M. , Gomez-Outes A. Norfloxacin-induced cholestatic jaundice. *Am. J. Gastroenterol.* , 1998 ; 93, 11, p 2309-11
- 79- Lucet J.C. , Tilly H. , Lerebours G. , Gres J.J. , Piguet H. Neurological toxicity related to pefloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1988 ; 21, 6, p 811-2
- 80- MacCue J.D. , Zandt J.R. Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am. J. Med.* , 1991 ; 90, 4, p 528-9
- 81- MacGowan A.P. , Greig M.A. , Clarke E.A. , White L.O. , Reeves D.S. The pharmacokinetics of norfloxacin in the aged. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1988 ; 22, 5, p 721-7
- 82- Mant T.G.K. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin : rationale for once-a-day dosing. *Am. J. Med.* , 1992 ; 92, Suppl. 4A, p 26S-32S
- 83- Molinaro M. , Villani P. , Regazzi M.B. , Rondanelli R. , Doveri G. Pharmacokinetics of ofloxacin in elderly patients and in healthy young subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* , 1992 ; 43, 1, p 105-7
- 84- Montay G. , Gaillot J. Pharmacokinetics of fluoroquinilones in hepatic failure. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1990 ; 26 Suppl. B, p 61-7
- 85- Moore N. , Breemeersch C. , Noblet C. Renal failure with fluoroquinilones. *Therapie*, 1996 ; 51, 4, p 421-3
- 86- Morita M. , Hasuda A. , Nakagawa H. , Abe Y. , Suzuki K. Accumulation of new quinolones in the blood of elderly patients. *J. Int. Med. Res.* , 1993 ; 21, 6, p 334-41
- 87- Muhlberg W. , Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology*, 1999 ; 45, 5, p 243-53
- 88- Mumford C. J. , Ginsberg L. Ciprofloxacin and myasthenia gravis. *Br. Med. J.* , 1990 ; 301, 6755, p 818
- 89- Nightingale C.H. Moxifloxacin , a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. *Pharmacotherapy*, 2000 ; 20, 3, p 245-56
- 90- Nilsen O.G. , Saltvedt E. , Walstad R.A. , Marstein S. Single-dose pharmacokinetics of lomefloxacin in patients with normal and impaired renal function. *Am. J. Med.* , 1992 ; 92, Suppl. 4A, p 38S-40S

- 91- Nilsson-Ehle I. , Ljungberg B. Influence of age on the pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Scand. J. Infect. Dis.* , 1989 ; 60, Suppl. , p 23-7
- 92- Nilsson-Ehle I. , Ljungberg B. Quinolone disposition in the elderly. Practical implications. *Drugs Aging*, 1991 ; 1, 4, p 279-88
- 93- Nix D.E. , Schultz R.W. , Frost R.W. , Sedman A.J. , Thomas D.J. , Kinkel A.W. , Schentag J.J. The effect of renal impairment and haemodialysis on single dose pharmacokinetics of oral enoxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1988 ; 21, Suppl. B, p 87-95
- 94- Norrby S.R. , Ljungberg B. Pharmacokinetics of fluorinated 4-quinolones in the aged. *Rev. Infect. Dis.* , 1989 ; 11, Suppl 5, p 1102-6
- 95- North D.S. , Fish D. N. , Redington J.J. Levofloxacin, a second-generation fluoroquinolone. *Pharmacotherapy*, 1998 ; 18, 5, p 915-35
- 96- Outman W.R. , Nightingale C.H. Metabolism and the fluoroquinolones. *Am. J. Med.* , 1989 ; 87, 6C, p 37S-42S
- 97- Pace J.L. , Gatt P. Fatal vasculitis associated with ofloxacin. *Br. Med. J.* , 1989 ; 299, 6700, p 658
- 98- Paton J.H. , Reeves D.S. Fluoroquinolone antibiotics. Microbiology, pharmacokinetics and clinical use. *Drugs*, 1988 ; 36, 2, p 193-228
- 99- Pierfitte C. , Royer R.J. Tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie*, 1996 ; 51, p 419-20
- 100- Piette F. , Soubrie C. Eléments de pharmacodynamique et de pharmacocinétique. *Rev. Prat.* , 1990 ; 40, 15, p 1359-65
- 101- Pipek R. , Vulfsons S. , Wolfovitz E. , Har-Shai Y. , Taran A. , Peled I.J. Case report : ofloxacin-induced hypersensitivity vasculitis. *Am. J. Med. Sci.* , 1996 ; 311, 2, p 82-3
- 102- Preheim L.C. , Cuevas T.A. , Roccaforte J.S. , Mellencamp M.A. , Bittner M.J. Oral ciprofloxacin in the treatment of elderly patients with complicated urinary tract infections due to trimethoprim / sulfamethoxazole-resistant bacteria. *Am. J. Med.* , 1987 ; 82, 4A, p 295-300
- 103- Radandt J.M. , Marchbanks C.R. , Dudley M.N. Interactions of fluoroquinolones with other drugs : mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin. Infect. Dis.* , 1992 ; 14, 1, p 272-84

- 104- Rahm V. , Schacht P. Safety of ciprofloxacin. A review. *Scand. J. Infect. Dis.* , 1989 ; 60, Suppl. , p 120-8
- 105- Reece R.J. , Nicholls A.J. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* , 1996 ; 11, 2, p 393
- 106- Riley J.W. , Attia E. , Wickiewicz T.L. , Hannafin J.A. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am. J. Sports Med.* , 2000 ; 28, 3, p 364-9
- 107- Rizk E. The U.S. clinical experience with lomefloxacin, a new once-daily fluoroquinolone. *Am. J. Med.* , 1992 ; 92, Suppl. 4A, p 130S-135S
- 108- Roquer J. , Cano A. , Seoane J.L. , Pou Serradell A. Myasthenia gravis and ciprofloxacin. *Acta. Neurol. Scand.* , 1996 ; 94, 6, p 419-20
- 109- Royer R.J. , Pierfitte C. , Netter P. Features of tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie*, 1994 ; 49, 1, p 75-6
- 110- Rubinstein E. , Potgieter P. , Davey P. , Norrby S.R. The use of fluoroquinolones in neutropenic patients : analysis of adverse effects. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1994 ; 34, 1, p 7-19
- 111- Samaha F.F. QTc interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am. J. Med.* , 1999 ; 107, 5, p 528-9
- 112- Sanders W.E. Jr. Efficacy, safety, and potential economic benefits of oral ciprofloxacin in the treatment of infections. *Rev. Infect. Dis.* , 1988 ; 10, 3, p 528-43
- 113- Schacht P., Arcieri G. , Hullmann R. Safety of oral ciprofloxacin. *Am. J. Med.* , 1989 ; 87, Suppl. 5A, p 98S-102S
- 114- Schentag J.J. , Goss T.F. Quinolone pharmacokinetics in the elderly. *Am. J. Med.* , 1992 ; 92, 4A, p 33S-37S
- 115- Soto S. , Lopez-roses L. , Avila S. , Lancho A. , Gonzales A. , Santos E. , Urraca B. Moxifloxacin-induced acute liver injury. *Am. J. Gastroenterol.* , 2002 ; 97, 7, p 1853-4
- 116- Spahr L. , Rubbia-Brandt L. , Marinescu O. , Armenian B. , Hadengue A. Acute fatal hepatitis related to levofloxacin. *J. Hepatol.* , 2001 ; 35, 2, p 308-9

- 117- Spencer R.C. The role of antimicrobial agents in the etiology of clostridium difficile-associated disease. *J. Antimicrob. Chemother.* , 1998 ; 41, Suppl.C, p 21-7
- 118- Stein G.E. Drug interactions with fluoroquinolones. *Am. J. Med.* , 1991 ; 91, 6A, p 81S-86S
- 119- Stein G.E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin. Infect. dis.* , 1996 ; 23, Suppl. I, p19S-24S
- 120- Stubbings J. , Sheehan-Dare R. , Walton S. Cutaneous vasculitis due to ciprofloxacin. *Br. Med. J.* , 1992 ; 305, 6844, p 29
- 121- Tack K.J. , Smith J.A. The safety profile of ofloxacin. *Am. J. Med.* , 1989 ; 87, 6C, p 78S-81S
- 122- Tattevin P. , Messiaen T. , Pras V. , Ronco P. , Biour M. Confusion and general seizures following ciprofloxacin administration. *Nephrol. Dial. Transplant.* , 1998 ; 13, 10, p 2712-3
- 123- Teh C. , McKendrick M. Ciprofloxacin-induced thrombocytopenia. *J. Infect.* , 1993 ; 27, 2, p 213-5
- 124- Terry J.B. Norfloxacin induced arthralgia. *J. Rheumatol.* , 1995 ; 22, 4, p 793-4
- 125- Tham T.C. , Allen G. , Hayes D. , McGrady B. , Riddell J.G. Possible association between toxic epidermal necrolysis and ciprofloxacin. *Lancet*, 1991 ; 338, 8765, p 522
- 126- Traeger S.M. , Bonfiglio M.F. , Wilson J.A. , Martin B.R. , Nackes N.A. Seizures associated with ofloxacin therapy. *Clin. Infect. Dis.* , 1995 ; 21, 6, p 1504-6
- 127- Van der Linden P.D. , Van de Lei J. , Nab H.W. , Knol A. , Stricker B.H. Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br. J. Clin. Pharmacol.* , 1999 ; 48, 3, p 433-7
- 128- Veyssier P. , Fourtillan J.B. , Modai J. , Couet W. , Lefebvre M.A. , Darchis J.P. , Vincent Du Laurier M. , Bryskier A. Pharmacocinétique de l'ofloxacin chez le sujet âgé (65 à 85 ans) à fonction rénale normale après prise orale unique de 200 mg. *Pathol. Biol.* , 1986 ; 34, 5 Pt 2, p 596-9
- 129- Wimer S.M. , Schoonover L. , Garrison M.W. Levofloxacin : a therapeutic review. *Clin. Ther.* , 1998 ; 20, 6, p 1049-70
- 130- Wiseman L.R. , Balfour J. Ciprofloxacin : a review of its pharmacological profile and therapeutic use in the elderly. *Drugs Aging*, 1994 ; 4, 2, p 145-73

131- Wolff M. Apport thérapeutique des nouvelles quinolones. Rev. Prat., 1987 ; 37, 21, p 1209-14

132- Wolfson J.S. , Hooper D.C. Overview of fluoroquinolone safety. Am. J. Med. , 1991 ; 91, 6A, p 153S-161S

133- Zabraniecki L. , Negrier I. , Vergne P. , Arnaud M. , Bonnet C. , Bertin P. , Treves R. Fluoroquinolone induced tendinopathy : report of 6 cases. J. Rheumatol. ,1996 ; 23, 3, p 516-20

134- Anonyme. Moxifloxacin : un médicament avec plus de risques cardiaques. La Revue Prescrire, 2002 ; 22, 231, p 565-8

135- Anonyme. Norfloxacin : a three year follow-up. Bulletin from SADRAC, 1990 ; n° 56

136- Le Collège National des Enseignants de Gériatrie (ouvrage collectif)

Corpus de gériatrie

Montmorency : 2M2, 2000.- 185p.

137- Rouveix B. , Pangon B.

Quinolones, p 1473-83

in : Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique

Paris 6° : Expansion Scientifique Française, 1988.- 2352p

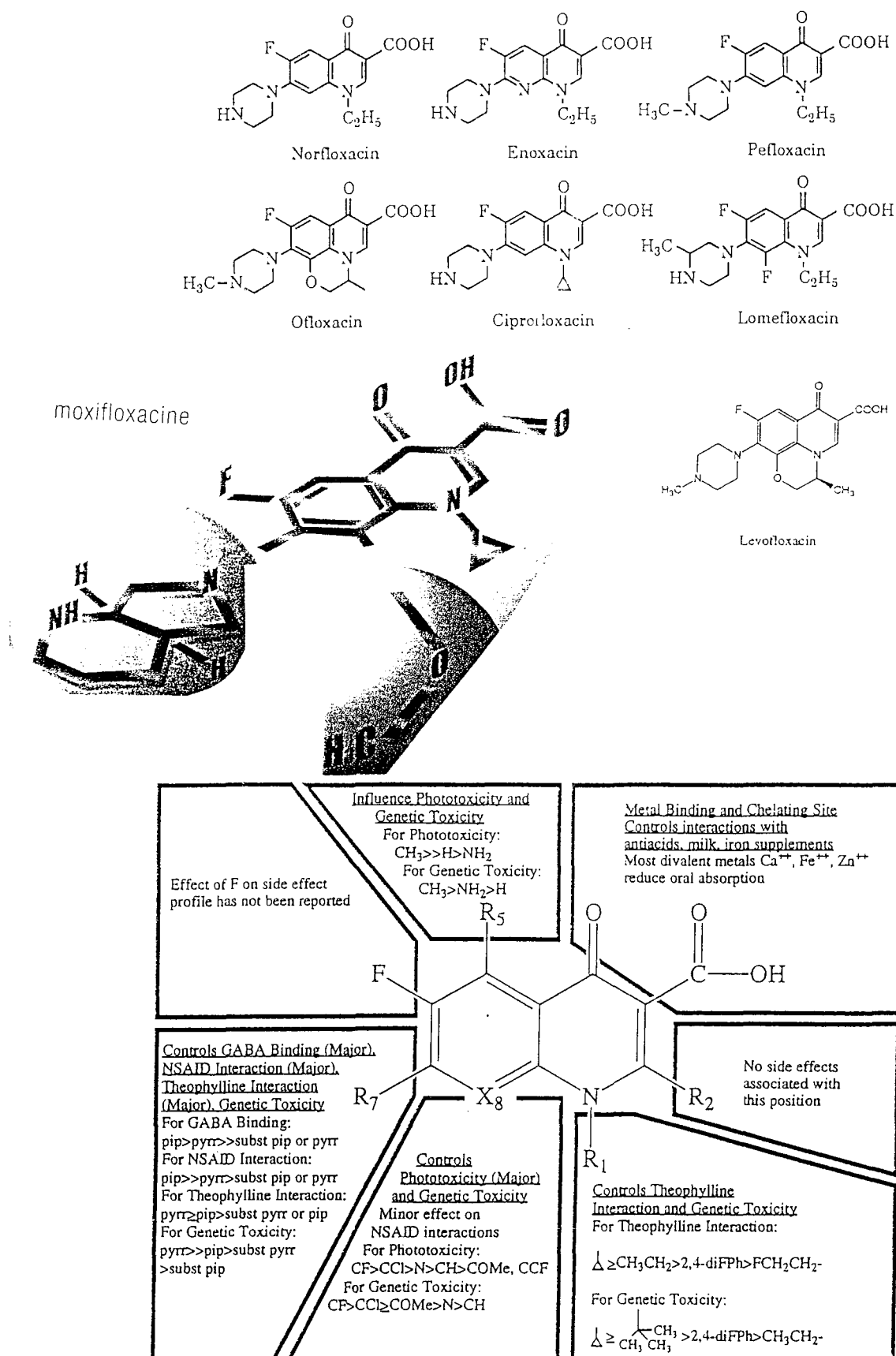
138- Bellido F. , Cometta A.

Quinolones, p 823-7

in : Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.- 3^e éd.

Genève-Suisse : Editions SLATKINE, 1998.- 1010p

ANNEXE 1



ANNEXE 2

EFFETS INDESIRABLES INDUITS PAR DES FLUOROQUINOLONES

Gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, météorisme, ballonnement abdominal, ténésme, constipation, anorexie, colite pseudomembraneuse, mycose digestive.

Métaboliques : élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la lactate deshydrogénase, de la bilirubine, hépatite aiguë, hépatite fulminante, nécrose hépatique, insuffisance hépato-rénale, pancréatite.

élévation de la créatininémie, de l'urée sanguine, diminution de la clairance de la créatinine.

élévation de l'acide urique, hypercalcémie.

SNC : sensation de vertige, céphalées, nervosité, anxiété, agitation, tremblements, somnolence, insomnies, cauchemars.

confusion, hallucinations, crises convulsives, myoclonies, dépression, réaction maniaque, névrose, réactions psychotiques, amnésie, labilité émotionnelle.

Cutanées : rashes, urticaire, prurit, eczéma, réactions de photosensibilité.

angio-œdème, œdèmes périphériques, réactions anaphylactiques et choc anaphylactique, vascularite, nécrolyse épidermique, syndrome de Lyell, réactions locales au site d'injection.

Hématologiques : éosinophilie, leucopénie, leucocytose, thrombopénie, thrombocytose, monocytose.

anémie, hémolyse, anémie hémolytique, anémie hémolytique auto-immune, syndrome hémolytique et urémique.

Urogénitaux : vulvo-vaginite, leucorrhées, candidoses, dysurie, albuminurie, hématurie, cristallurie.

insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, nécrose tubulaire, syndrome néphrotique.

Ophthalmologiques : flou visuel, douleur rétro-oculaire, trouble de la vision des couleurs, opacité cornéenne.

Auditifs : acouphènes

Plaintes générales : faiblesse, malaise, fièvre, névralgies.

Cardiovasculaires : palpitations, bouffées de chaleur.

précordialgie, syncope, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe, ectopies ventriculaires, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, fibrillation ventriculaire, tachy-arythmie ventriculaire.

Voies respiratoires : dyspnée, toux.

œdème laryngée, stridor, altération de la voix.

Musculo-squelettiques : arthralgies transitoires, myalgies transitoires, exacerbation d'une myasthénie, tendinites et ruptures tendineuses.

ANNEXE 3

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION UTILISÉE LORS DE L'ENQUÊTE DANS LE SERVICE DE GÉRIATRIE

<u>Etat civil</u> :	Nom :	prénom :	sexe : ☐ M ☐ F
	âge :	date d'entrée :	date de sortie :
	médecin traitant :	sortie : ☐ à domicile	
	☐ pas d'antibiothérapie	☐ autres :	
☐ antibiothérapie (non quinolones) : ☐ céphalosporines ☐ rifampicine ☐ macrolides ☐ acide fusidique ☐ sulfamides ☐ Nitro 5 imidazolés		☐ pénicillines ☐ autres β lactamines ☐ cyclines ☐ aminosides	☐ synergistine (pristinamycine) ☐ glycopeptides (vancomycine) ☐ fosfomycine ☐ autres
commentaire :			
☐ fluoroquinolones type : ☐ ofloxacin OFLOCET[®] ☐ ciprofloxacine CIFLOX[®] ☐ norfloxacine NOROXINE[®] ☐ lévofloxacine TAVANIC[®] ☐ sparfloxacine ZAGAM[®] ☐ quinolones : ☐ ofloxacin OFLOCET[®] auriculaire ☐ ciprofloxacine CILOXAN[®] collyre ☐ norfloxacine CHIBROXINE[®] collyre ☐ péfloxacine PEFLACINE[®] ☐ moxifloxacine IZILOX[®] ☐ ofloxacin Exocine[®] collyre ☐ rosoxacine ERACINE[®] gel			
<u>posologie</u> :		<u>rythme</u> :	<u>voie d'administration</u> :
<u>moment de la première prise</u> :		<u>durée du traitement</u> :	
<u>indication</u> :			
☐ traitement prophylactique ☐ probabiliste sur germe inconnu ☐ probabiliste sur germe connu ☐ adapté à l'antibiogramme d'emblée ☐ secondairement adapté à l'antibiogramme ou sur échec d'une antibiothérapie			
<u>informations sur le patient</u>		poids :	créatininémie :
clairance de la créatinine calculée :			
anomalies biologiques au début du traitement et évolution :			
anomalies biologiques apparues pendant ou après le traitement :			
consommation d'alcool :		tabagisme :	consommation de café :
apports hydriques :		diurèse : ☐ conservée ☐ oligurique ☐ anurique ☐ dialyse	
ECG : ☐ non ☐ oui		☐ anomalies constatées et évolution :	
<u>antécédents</u> :			
<u>comorbidités</u> :			
<u>traitement hospitalier</u> :			
☐ pas d'effet indésirable ☐ effet(s) indésirable(s) : confère fiche de pharmacovigilance			

VU

NANCY, le 21 mars 2003

Le Président de Thèse

NANCY, le 11 avril 2003

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur F. PAILLE

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 17 Avril 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur C. BURLET

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Les propriétés pharmacocinétiques des fluoroquinolones se modifient au cours du vieillissement, mais plus encore sous l'effet de pathologies graves qui concernent plus souvent la population âgée. Un autre paramètre est la polymédication de ces mêmes patients, dont on sait qu'elle augmente le risque de survenue d'effets indésirables. La toxicité des fluoroquinolones présentes sur le marché français, à savoir la norfloxacin, la péfloxacin, la ciprofloxacine, l'ofloxacine, l'énoxacin, la loméfloxacin, la lévofloxacine et la moxifloxacine, a fait l'objet d'une revue de la littérature. Parallèlement, une étude a été menée dans le service de gériatrie du Centre-Hospitalo-Universitaire de Nancy pendant 6 mois, et les déclarations spontanées d'effet indésirable enregistrées pendant 10 ans au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ont été analysées. Tout ceci afin de déterminer s'il existe des différences entre sujets âgés et sujets jeunes, en terme de fréquence et de profil de toxicité, d'une manière générale et pour chacune des fluoroquinolones. Enfin, pour certains types d'effet indésirable, des profils de patients à risque ont pu être mis en évidence.

TITRE EN ANGLAIS :

Adverse effects of fluoroquinolone in elderly patients

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2003

MOTS CLÉS :

Fluoroquinolones – Sujets âgés – Effets indésirables – Iatrogénie

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDŒUVRE LES NANCY Cédex
