

# Effets indésirables musculo-squelettiques des fluoroquinolones

---

Pr Christelle Darrieutort-Laffite

SERVICE DE RHUMATOLOGIE, CHU Nantes

Laboratoire RMeS, Nantes université

St-Malo, le 03/04/2026



# Plan

- Introduction sur les fluoroquinolones
- Description des atteintes tendineuses sous FQ
- Prise en charge

# Les Fluoroquinolones

## Molécules et caractéristiques

- 1ère FQ : acide nalidixique => Spectre : entérore bactéries
- 2<sup>ème</sup> génération : Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin  
=> Élargissement du spectre vers SAMS, SCN, P. aeruginosa, intracellulaires
- 3<sup>ème</sup> génération : Lévofoxacin => + *S. pneumoniae*
- 4<sup>ème</sup> génération : Moxifloxacin => + *M. tuberculosis* et anaérobies
- 5<sup>ème</sup> génération: Délafoxacin (uniquement à l'hôpital, 2021) => + SARM

# Les Fluoroquinolones

Inhibent la synthèse d'ADN bactérien par les topoisomérases II et IV

- Bactéricides
- Grande biodisponibilité orale
- Excellente diffusion
- Large spectre
- Effet post-antibiotique prolongé

Vu le spectre étendu et leurs qualités , utilisation large pour le traitement des infections génito-urinaires, gastro-intestinales, respiratoires et ostéo-articulaires.



# Utilisation excessive ?

- Oui en France même si l'utilisation a été réduite dans les 10 dernières années

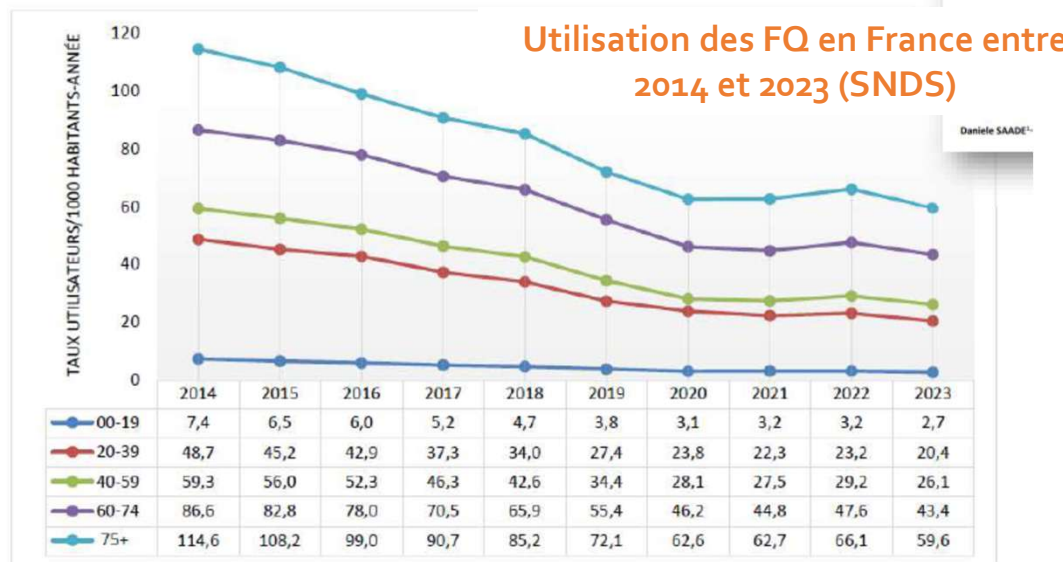
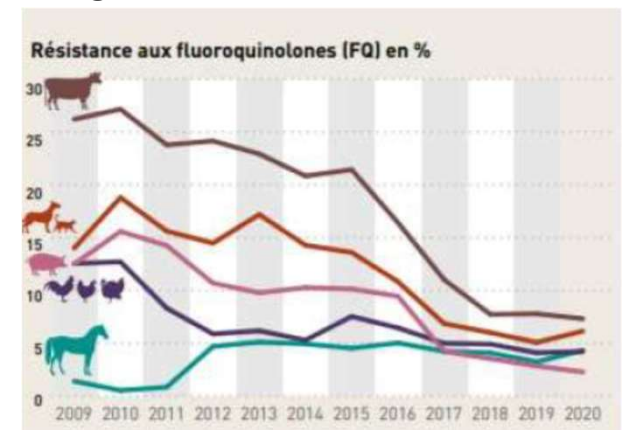


Figure 6: Evolution des taux standardisés sur le sexe selon les catégories d'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023

- Utilisation en médecine vétérinaire : mieux également dans ce secteur

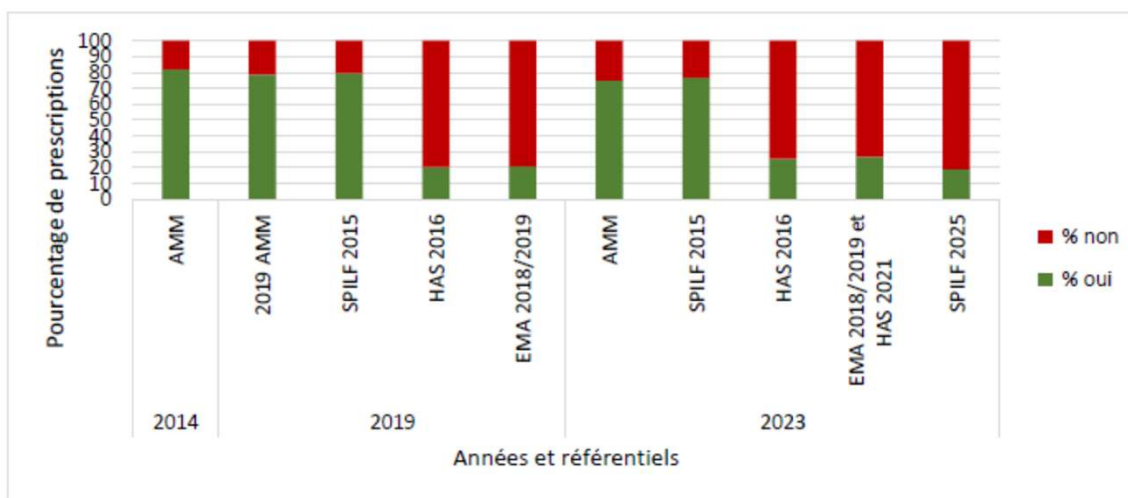


Données épi-phare 2025

# Utilisation excessive ?

- Oui et pas toujours dans les bonnes indications
- Surveillance de l'ANSM

Figure 4: Proportion des prescriptions de fluoroquinolones selon la conformité des indications de prescription en fonction de l'AMM ou des recommandations en vigueur, au sein du panel THIN® en 2023 (exclusion des indications "non classables")



# Augmentation des résistances aux FQ

## Données de résistance en France 2020

	% Résistance aux quinolones Tous prélèvements	
<b>Escherichia coli</b>		
	<i>Acide nalidixique</i>	<b>19.0</b>
	<i>Ofloxacin</i>	<b>18.1</b>
	<i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i>	<b>17.6</b>
	<i>Ciprofloxacine</i>	<b>13.3</b>
<b>Klebsiella pneumoniae</b>		
	<i>Acide nalidixique</i>	<b>29.2</b>
	<i>Ofloxacin</i>	<b>30.1</b>
	<i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i>	<b>29.7</b>
	<i>Ciprofloxacine</i>	<b>28.3</b>
<b>Enterobacter cloacae</b>		
	<i>Acide nalidixique</i>	<b>31.8</b>
	<i>Ofloxacin</i>	<b>32.7</b>
	<i>Ofloxacin/Lévofoxacin</i>	<b>31.7</b>
	<i>Ciprofloxacine</i>	<b>26.2</b>
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>		
	<i>Ciprofloxacine</i>	<b>18.3</b>
<b>SAMS</b>		
	<i>Fluoroquinolones</i>	<b>6.9</b>
<b>SARM</b>		
	<i>Fluoroquinolones</i>	<b>73.7</b>



SPF, Mission Spares.  
Résultats 2020

# Autres effets de l'exposition aux FQ

- FDR d'infection à C. difficile
- FDR de BLSE
- FDR de pseudomonas multi-résistant
- TOXICITÉS
  - Cardiotoxicité : allongement du QT, troubles du rythme cardiaque
  - Neurotoxicité : neuropathie périphérique, syndrome confusionnel
  - Photosensibilisation
  - Interactions médicamenteuses
  - Tendinopathies



# Tendinopathies liées aux FQ

- Premiers cas décrits dans les années 80
- Notamment en France
- Initialement, après la mise sur le marché de la Péfloxacine
- A ce moment-là, incidence estimée de 0,09% en considérant les « arthralgies, arthromyalgies, myalgies et tendinopathies »

# Incidence

- Mais chiffres variables selon les séries : de 0,002% à 1,5%
- Pourquoi cette variabilité ?
  - Caractère rétrospectif des études
  - Populations de patients diverses
  - Durées/posologies/indications différentes
  - Cofacteurs pas toujours connus
  - ...

# Quelles tendinopathies ?

- Tendinopathie achilléenne est la plus étudiée :
  - RR autour de 4 de tendinopathie achilléenne
  - RR entre 2 et 3 de rupture achilléenne

Mais beaucoup de recueil rétrospectif sur bases de données = exhaustivité des données ?  
Précision diagnostique ?

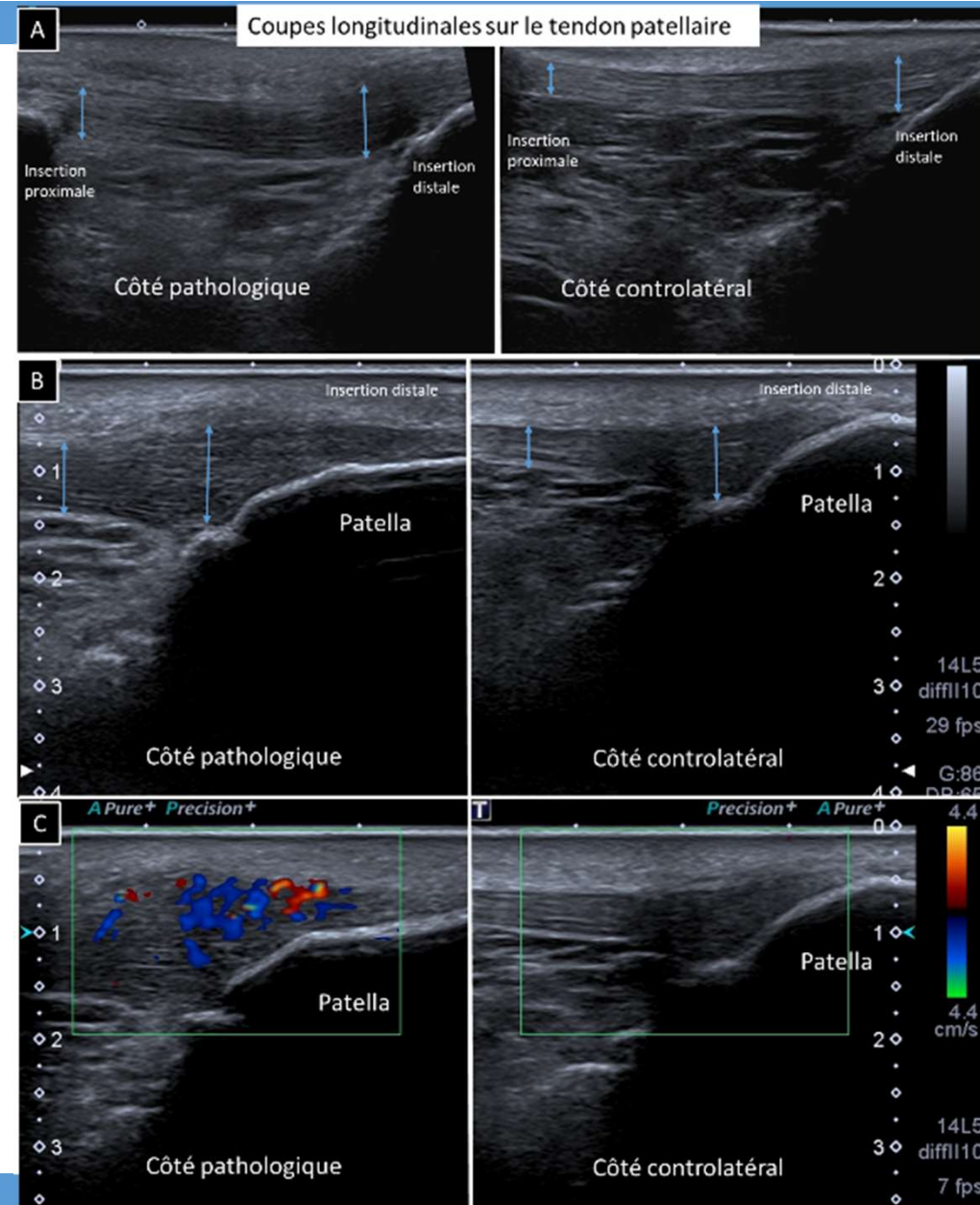


# Quelles tendinopathies ?

- Autres localisations possibles :
  - Triceps brachial
  - Tendon patellaire
  - Fléchisseurs des doigts
  - Coiffe des rotateurs
  - Quadriceps
  - Biceps brachial
- En général, douleurs localisées à un seul site

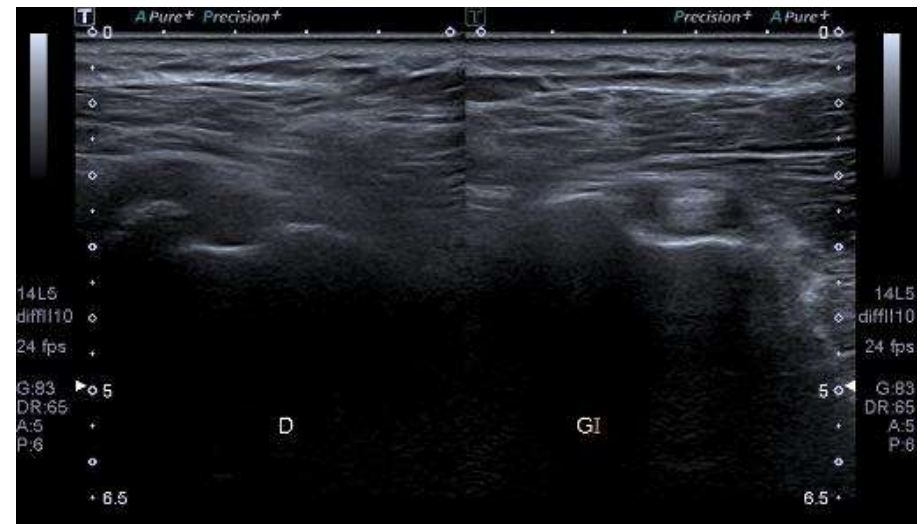
# Un exemple

- Patient de 50 ans traité depuis 5 semaines par Lévoﬂoxacine et Clindamycine pour une arthrite septique du genou droit.
- Réapparition d'une douleur antérieure du genou
- Epaissement significatif du tendon sur toute sa longueur en comparaison au côté controlatéral avec une atteinte plus marquée sur la partie distale du tendon
- Hyperhémie doppler en regard de la zone pathologique alors qu'aucune vascularisation n'était détectée dans la tendon normal (C)
- Symptômes résolutifs après 5 jours d'arrêt de la Lévoﬂoxacine



# Un deuxième exemple

- Patient de 78 ans, hospitalisé pour spondylodiscite L4-L5 à E Coli
- Apparition d'une douleur en regard du biceps droit, après 6 jours de LVF
- Palm up test non tenu
- Pas d'ATCD au niveau de l'épaule
- ECHO = Rupture du long biceps droit
- Switch pour Bactrim
- Amélioration spontanée après quelques jours d'arrêt de la LVF



Patient de 117kg recevant 500 mg/24h, DFG 110 ml/min => dosage : rapport AUC/CMI(cmi retenue BGN 0.125) à 429 en faveur d'une exposition largement supérieure au seuil d'efficacité => ceci est-il un facteur associé à la toxicité ?

# Différence entre les molécules

- Données contradictoires selon les études
  - Ciprofloxacin > Lévo ( Shu, 2022)
  - Lévo plus à risque que Moxiflo et Cipro (Patel, 2024)

# Délai d'apparition

- Apparition peut être précoce : dès 48 heures selon la RCP de la Lévofoxacine
- Survenue médiane autour de 6 à 9 jours
- Des apparitions tardives y compris à distance du traitement sont rapportées :
  - Sur-risque de pathologie tendineuse persisterait jusqu'à 6 mois après le ttt = données issues de bases de données avec identification sur code diagnostique => possibles facteurs confondants potentiels non pris en compte

# Lien avec la dose

- Effet dose retrouvé chez des patients traités pour une infection sur PTH/PTG : plus d'EI si dose de 750 mg ou 1 g/jour de Lévofoxacine
- Dans une seconde étude, RR plus élevé pour les doses de LVF > 500 mg/j (traitement de la tuberculose)
- Augmentation du risque chez l'insuffisant rénal suggère également un lien avec la dose
- C'est ce que suggère aussi le cas du deuxième patient

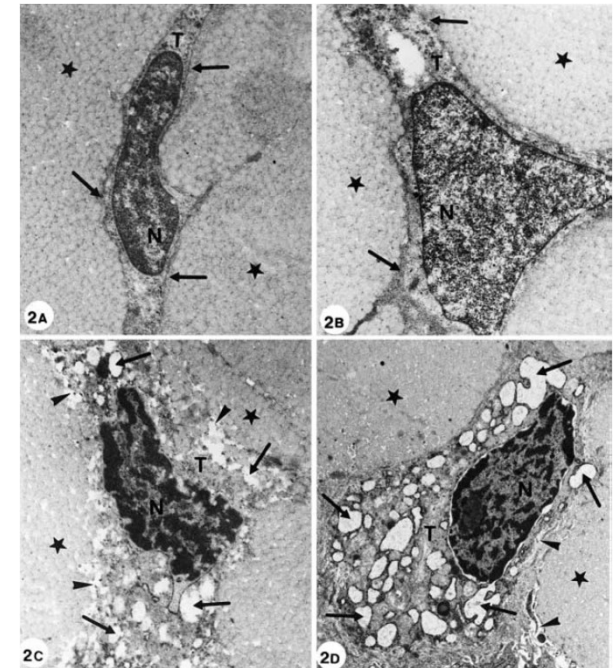
# Facteurs de risque

- Age du patient notamment > 60 ans => lésions sous-jacentes ?
- Sexe masculin (ratio 2:1)
- Insuffisance rénale chronique, greffés rénaux
- Diabète ?
- Co-médications : corticoïdes +++.
  - OR augmente à 9 pour les tendinopathies
  - Eviter l'association au maximum
  - Aucune donnée sur la dose à risque

1 étude montre un sur-risque plus modéré avec les statines (RR 1,9). Cependant, l'hypercholestérolémie est un facteur de risque de tendinopathie. Est-ce un facteur confondant dans le cas des statines ?

# Mécanismes de la toxicité

- Données chez l'animal :
  - œdème intra-tendineux puis désorganisation de la trame
  - Aspect pathologique des cellules avec multiples vacuoles dans le cytoplasme
- Données *in vitro* :
  - Viabilité cellulaire altérée de manière proportionnelle à la concentration du médicament
  - Augmentation de la Caspase 3 (apoptose)
  - Augmentation de certaines MMP qui dégradent la matrice



# Quid de la population des patients traités par FQ pour une IOA ?

- Dans cette population, enjeu important
  - L'arrêt du traitement peut compromettre le traitement optimal de l'épisode en cours
  - Peut affecter la prise en charge des récurrences éventuelles
- Deux études concernent spécifiquement les patients traités pour une infection de prothèse hanche/genou
  - 1 étude rétrospective sur 84 patients
    - 22,6 % de patients ont décrit des symptômes MSK, plus fréquent pour les fortes doses (1g de Lévo/jour)
  - 1 prospective sur 156 patients
    - 23/90 (25.5%) patients recevant une combinaison comprenant une FQ ont présenté un EI MSK (tendinite, myalgie, arthralgie et myalgie)
    - 17/23 (74%) ont interrompu le ttt à la suite de ces EI

# Autres EI musculo-squelettiques

- Arthralgies aspécifiques
- Chez l'enfant, arthralgies des membres inférieurs la plupart du temps
- Résolution à l'arrêt du traitement, pas de conséquence à long terme
- Pas de tendinopathie chez l'enfant

# Prise en charge thérapeutique

- Pas de prise en charge codifiée
- Arrêt du traitement et DÉCLARATION EN PHARMACOVIGILANCE
- PEC symptomatique des douleurs, repos relatif
- En cas de rupture, prise en charge dépend du terrain et du tendon rompu

# Prise en charge thérapeutique

- Si absence de résolution des symptômes à l'arrêt, avis d'un spécialiste de l'appareil locomoteur
- Contre-indication définitive si c'est confirmé mais importance +++ du diagnostic de tendinopathie et de l'exclusion de diagnostic différentiel
- Y a-t-il une démarche préventive à envisager ?
  - Limiter les activités sportives le temps du traitement
  - Faire des dosages et réduire la dose si l'exposition est très élevée

# Un dernier exemple

- Douleurs des épaules et des genoux sous Lévofloxacine pour une infection de prothèse de hanche
- Apparition quelques jours après le début du traitement
- Avait déjà quelques douleurs d'épaules lors des efforts avant
- Arrêt du ttt depuis 4 mois mais persistance des douleurs à l'identique
- Rupture tendineuse ancienne à gauche avec omarthrose et épanchement bilatéral des épaules



# Conclusion

- Effets secondaires assez fréquents mais beaucoup d'aspects restent mal connus :
  - Facteurs prédisposants
  - Lien avec l'exposition sanguine
  - Evolution après l'arrêt du traitement
  - Risque persistant après l'exposition

# Projet d'étude au sein du réseau HUGO



## Etude FLORIDA

- Etude prospective suivant des patients initiant de la LVF pour une infection de PTH/PTG
- Evaluation préalable des atteintes MSK pré-existantes
- Evaluation systématique des patients qui présentent des douleurs MSK sous traitement pour une description clinique détaillée et une estimation de la fréquence des affections tendineuses
- Suivi de l'évolution des symptômes après l'arrêt du traitement
- Dosage de LVF chez tous les patients pour rechercher une association entre exposition et effet indésirable MSK

=> Dépôt d'une LI au PHRC national en décembre dernier (plusieurs centres CRIOGO et Clermont-Ferrand)

Merci de votre attention

