

Les tendinopathies liées aux fluoroquinolones : les sujets à risque, les mécanismes physiopathologiques incriminés, la prise en charge thérapeutique

Fabien SAINT, Laurent SALOMON, Antony CICCIO, Alexandre de la TAILLE,
Dominique CHOPIN, Clément Claude ABBOU

Service d'Urologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

RESUME

L'utilisation des fluoroquinolones a connu un essor en pathologie urologique ces dernières années. Si ces molécules n'ont pas été associées à des complications sévères engageant le pronostic vital, elles ont été associées à des lésions tendineuses engageant le pronostic fonctionnel. La fréquence de ces complications est probablement sous estimée. Il existe une **latence variable (3 à 5 jours)** entre l'introduction de l'antibactérien et l'apparition de la douleur. Le symptôme le plus fréquemment rencontré est la douleur qui siège en regard du tendon incriminé et les tendons les plus souvent atteints sont ceux soumis à des fortes contraintes, les atteintes bilatérales étant présentes dans 66 p. 100 des cas. Si **la péfloxaciné détient le record de la fréquence des complications tendineuses** avec 2,7% contre 0,2-0,3% pour les autres spécialités, dans tous les cas **la durée de traitement semble importante, avec un pic de fréquence au delà de 15 jours**. Longtemps considérées comme des complications associées à des patients présentant un terrain à risque (âge, corticothérapie, insuffisance rénale), elles peuvent également survenir brutalement, chez l'adulte jeune, sportif ou non sportif, et ne présentant pas de pathologie tendineuse connue. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la survenue de ces tendinopathies : mécanismes immuno-allergiques, toxicité directe de la molécule sur les fibres de collagène, agression oxydative d'origine cellulaire, ou encore nécrose tendineuse par mécanismes vasculaires. L'évolution demeure favorable dans 75 p.100 des cas pour les tendinopathies et dans 48 p.100 des cas pour les ruptures. Il faut donc mesurer les contre-indications et adapter la durée du traitement. En effet, les handicaps fonctionnels peuvent être longs et particulièrement préjudiciables.

Mots clés : Fluoroquinolone, tendinopathie, rupture tendineuse.

Dans l'ensemble du monde médicalisé, la prescription des fluoroquinolones a connu un essor important ces cinq dernières années, cet essor étant spécialement remarquable en Urologie. Elle connaîtra probablement pour les dix prochaines années un développement accru, en raison de l'excellente absorption digestive, de la bonne diffusion tissulaire et de la puissance antibactérienne de ces médicaments. Les études pré marketing concernant l'utilisation des fluoroquinolones avaient défini des profils mineurs d'effets secondaires associés à ce type de traitement (gastrointestinaux, dermatologiques, neurologiques). Ces effets étaient la plupart du temps réversibles. Cependant les études post marketing de la pharmacovigilance ont identifié des effets secondaires sévères (cardiotoxicité, allongement du QT)

avec la témafloxaciné, et la grépafloraciné. Si les molécules les plus usuelles en France, comme la péfloxaciné, la ciprofloraciné, l'oflaxaciné et la norfloraciné n'ont pas été associées à des complications sévères engageant le pronostic vital, ces molécules ont cependant été associées à des lésions tendineuses ou articulaires engageant le pronostic fonctionnel des patients [3]. Cette classe médicamenteuse est largement et facilement prescrite en Urologie et il n'est pas

Manuscrit reçu : avril 2001, accepté : août 2001.

Adresse pour correspondance : Dr. F. Saint, Service d'Urologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex.
e-mail : saintf@wanadoo.fr

rare de constater ces phénomènes tendineux dont l'incidence est probablement sous estimée [12]. Le but de cette mise au point est de préciser les facteurs de risque associés aux tendinopathies sous fluoroquinolones, les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués et de définir les modalités thérapeutiques de ce type de complication.

DISCUSSION

Incidence des tendinopathies

Les tendinopathies, avec ou sans rupture tendineuse, après traitement par fluoroquinolones demeurent rares: 15 à 20 accidents pour 100 000 sujets traités. Un tiers de ces cas sont compliqués de rupture. Elles sont assez semblables à celles rencontrées chez l'athlète de haut niveau [9]. Leur fréquence est probablement sous estimée, les déclarations auprès de la pharmacovigilance n'étant pas systématiques.

Mode de présentation

Le symptôme le plus fréquemment rencontré est la douleur qui siège en regard du tendon incriminé. L'atteinte tendineuse se caractérise habituellement par des douleurs dans 69% des formes cliniques et parfois par des ruptures associées dans 31% [11]. La vitesse d'installation de la douleur est très variable. Elle peut apparaître brutalement ou encore sur une période de 10 à 15 jours. Il existe une latence entre l'introduction de l'antibactérien et l'apparition de la douleur. En moyenne cette latence est de 3 à 5 jours. Mais on a rapporté, aux posologies habituelles, des latences de 12 heures à 2 mois. Il n'y a donc pas de tableau clinique caractéristique, ces complications tendineuses pouvant survenir pendant la période de prescription, comme plusieurs semaines après la prescription initiale [12]. La rupture est le plus souvent soudaine et intervient pour des efforts minimes. Elle peut être spontanée mais très rarement inaugurale. L'intensité des signes inflammatoires peut parfois simuler une phlébite [8]. L'examen clinique retrouve en regard du tendon incriminé une zone douloureuse tuméfiée, donnant un aspect de "gros" tendon. La palpation et la mobilisation sont douloureuses, voire insupportables et l'amplitude est généralement limitée. Les anomalies biologiques (hyperleucocytose, élévation de la VS) sont inconscientes et ne sont pas caractéristiques. Le diagnostic positif repose donc, essentiellement, sur l'interrogatoire. L'échographie et l'IRM peuvent aider au diagnostic précoce, parfois avant l'apparition des signes cliniques [4]. L'apport de l'échographie n'est pas négligeable, elle peut confirmer le diagnostic en révélant une augmentation du diamètre des tendons, un épanchement péri-tendineux et/ou une rupture. L'IRM peut mettre en évidence une modification du signal normalement obser-

vé dans les séquences T1 et/ou T2 [4]. Ces modifications du signal tendineux sont fréquentes, peuvent être précoces, multiples et survenir en absence de signes cliniques [1, 4]. Malheureusement, ces anomalies de signal n'ont rien de spécifique et des anomalies identiques peuvent être dues à une pathologie tendineuse dégénérative. L'examen anatomopathologique réalisé lors des traitements chirurgicaux présente des lésions dégénératives, nécrotiques avec des éléments de néo-vascularisation et un œdème interstitiel sans infiltration cellulaire. Il n'y a aucune spécificité de l'image histologique.

Les localisations tendineuses

Les tendons les plus souvent atteints, sont ceux soumis à des fortes contraintes et les atteintes sont bilatérales dans 66% des cas. Dans 90% des cas, ces lésions tendineuses intéressent le tendon calcanéen, mais on a décrit plus rarement des localisations au quadriceps, au chef long du biceps brachial, à la coiffe des rotateurs, aux épicondyliens, au long extenseur du pouce, aux fléchisseurs des doigts, à l'aponévrose plantaire ou très rarement au ligament patellaire [9].

Les fluoroquinolones incriminées

Si les premiers cas de tendinopathies aux fluoroquinolones ont été décrits par BAILEY en 1983 avec la norfloxacin®, les premiers cas français publiés en 1991 étaient liés à la péfloxacin, la fluoroquinolone la plus largement prescrite à cette époque dans notre pays [1]. D'autres fluoroquinolones ont ensuite été incriminées [11]. Les études de la pharmacovigilance ont permis de connaître les molécules mises en cause au sein de cette famille d'antibiotique. La voie d'administration ne semble pas influencer ce type de complications. La péfloxacin détient cependant le record de fréquence des complications tendineuses avec 2,7% contre 0,2-0,3% pour les autres spécialités. L'incidence plus faible des tendinopathies dans les pays anglo-saxons, au début des années 90, pourrait être liée au fait que cette molécule n'était pas commercialisée en Angleterre et aux Etats-Unis à cette époque [1]. Dans tous les cas la durée de traitement semble importante, avec un pic de fréquence au delà de 15 jours de traitement.

PEFLACINE 400 mg - Péfloxacin

Les facteurs de risque

Longtemps considérées comme des complications associées à des patients présentant un terrain à risque (Tableau I), elles ne concernent cependant pas uniquement le sujet âgé sous corticothérapie, l'insuffisant rénal ou le patient souffrant d'une tendinopathie préexistante. Elles peuvent également survenir brutalement, chez l'adulte jeune, sportif ou non sportif, et ne présentant pas de pathologie tendineuse connue [12]. Même si, il est communément admis que l'incidence

Tableau I. Principaux facteurs de risque de rupture tendineuse [8]

Age supérieur à 60 ans
Durée du traitement
Corticothérapie prolongée
Activité sportive intense
Tendinite idiopathiques ou iatrogènes
Polyarthrite rhumatoïde
Lupus érythémateux systémique
Spondylarthropathie
Insuffisance rénale chronique
Hémodialyse
Transplantation rénale
Hyperuricémie
Dyslipidémies

des effets indésirables associés aux fluoroquinolones est liée à l'âge des patients [1], une étude récente des complications associées au traitement par ciprofloxacine aux Etats-Unis semble cependant remettre ce facteur de risque en question. En effet, l'analyse de 6863 patients traités par ciprofloxacine n'a pas mis en évidence de lien statistique entre l'incidence des effets indésirables et l'âge des patients (plus et moins de 65 ans) [5]. De même, la fréquence plus élevée de ce type de complication, chez l'homme par rapport à la femme, reste discutée. Récemment, la pratique d'activités sportives intensives associée à la prise de fluoroquinolones a aussi été incriminée [12]. La population des sportifs forme une population à risque. L'arrêt des activités physiques est préconisé pendant 3 semaines pour une prescription monodose, et pendant le traitement puis trois semaines après son arrêt, pour un traitement longue durée. Les patients sous corticoïdes sont sensibilisés aux atteintes tendineuses induites par les fluoroquinolones. Il est donc déconseillé d'utiliser un traitement par fluoroquinolones avec des corticoïdes (de façon ponctuelle ou au long court). Il est de plus recommandé d'être très vigilant quant à l'utilisation de cette classe d'antibiotique avec d'autres médicaments immunosuppresseurs (Azathioprine®). Une augmentation de ces complications tendineuses a été observée ces dernières années chez les transplantés rénaux, sujets aux infections urinaires. Elles semblent être favorisées par la corticothérapie massive et/ou prolongée et le degré d'hyperparathyroïdisme secondaire existant avant la transplantation [6].

Les mécanismes physiopathologiques

Même si le mécanisme exact de l'atteinte tendineuse demeure inconnu, plusieurs hypothèses ont été émises

pour expliquer la survenue de ces tendinopathies : mécanismes immuno-allergiques, toxicité directe de la molécule sur les fibres de collagène, agression oxydative d'origine cellulaire, ou encore nécrose tendineuse par mécanismes vasculaires [1]. Il semble que les fluoroquinolones inhibent l'ADNgyrase (topo-isomérase 2), bloquent la synthèse de l'ADN et de ce fait la répliation cellulaire [1]. Il est possible que les fluoroquinolones aient le même effet sur les cellules musculo-squelettiques et de ce fait inhibent la prolifération cellulaire comme cela a été observé expérimentalement [14]. Elles entraînent une accumulation de la matrice extracellulaire non collagénique, visible lors des examens anatomo-pathologiques, et responsable d'une fragilisation tendineuse [10]. Parallèlement il existe une diminution de la synthèse du collagène et des protéoglycanes, mais surtout une augmentation de l'activité protéasique expliquant un "turn-over" anormal, contrairement à ce qui est observé physiologiquement dans un tendon sain [2, 14, 15]. Un mécanisme de toxicité directe est aussi évoqué, avec une toxicité d'autant plus grande que la diffusion tissulaire de l'antibiotique est rapide [11]. Cette toxicité tendineuse pourrait être majorée par une carence en magnésium [13]. Enfin, dans un modèle murin, il a été mis en évidence que cette fragilité tendineuse associée aux fluoroquinolones était liée à l'accumulation de monoxyde d'azote (NO) ou encore de la 5-lipoxygénase [7]. Le mode d'action de ces différents éléments demeure à préciser.

L'évolution clinique

L'évolution est favorable dans 75% des cas pour les tendinopathies et dans 48% des cas pour les ruptures [8]. Lors de cette atteinte tendineuse, le repos est primordial, et il est possible d'appliquer une source de froid pour soulager la douleur. Le traitement est bien entendu l'arrêt des fluoroquinolones, il peut être parfois associé à une attelle ou un plâtre d'immobilisation, et au repos jusqu'à disparition des douleurs. Les corticoïdes sont contre-indiqués et les anti-inflammatoires inefficaces. La rééducation douce peut-être associée dans un deuxième temps [8]. La connaissance de ces complications tendineuses, potentiellement sévères, doit faire peser leurs indications. Elles nécessitent une surveillance attentive par l'urologue prescripteur, qui informera le patient des manifestations cliniques à redouter et pratiquera un examen clinique régulier lors de la prescription de ces antibiotiques, notamment en cas de traitement prolongé ou de sujets à risque [12].

CONCLUSION

Malgré une grande efficacité, une bonne diffusion tissulaire et un spectre anti-bactérien de qualité, les effets secondaires, en particulier les ruptures tendineuses,

doivent faire prescrire les fluoroquinolones avec beaucoup de précautions. Il faut mesurer les contre-indications et adapter la durée du traitement. En effet, les handicaps fonctionnels peuvent être longs et particulièrement préjudiciables. Si tout antécédent de tendinopathie avec des fluoroquinolones constitue une contre-indication définitive à l'utilisation des fluoroquinolones, il faut savoir être vigilant chez le jeune sportif ne présentant pas de pathologie tendineuse. Les patients doivent donc être informés des risques et des signes cliniques qui peuvent constituer une alarme. Le traitement par fluoroquinolones doit être surveillé, et cette vigilance doit perdurer même à distance de la prescription initiale. Il demeure indispensable d'évaluer avant tout traitement le bénéfice risque.

REFERENCES

1. BAILEY R.R., KIRK J.A., PEDDIE B.A.: Norfloxacin induced rheumatic disease. *New Zealand Med J.*, 1983, 96 : 590.
2. BERNARD-BEAUBOIS K., HECQUET C., HAYEM G., RAT T., ADOLPHE M. In vitro study of cytotoxicity of quinolones on rabbit tenocytes. *Cell. Biol. Toxicol.*, 1998 ; 14, 283-292.
3. BERTINO J., FISH D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin. Ther.*, 2000, 22, 798-817.
4. GILLET P., BLUM A., HESTIN D., POUREL J., PIERFITTE C., MAINARD D., KESSLER M., NETTER P.: Magnetic resonance imaging may be an asset to diagnose and classify fluoroquinolone associated Achilles tendinitis. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1995, 9 : 52-56.
5. HEYD A., HAVERSTOCK D. Retrospective analysis of safety profile of oral and intravenous ciprofloxacin in a geriatric population. *Clin. Ther.*, 2000, 22 : 1239-1250.
6. JULIAN B.A., QUARLES L.D., NIEMANN K.M.W. Musculoskeletal complications after renal transplantation : pathogenesis and treatment. *Am. J. Kidne. Dis.*, 1992, 19 : 99-120.
7. KASHIDA Y., KATO M. Characterization of fluoroquinolone induced Achilles tendon toxicity in rats: comparison of toxicities of 10 fluoroquinolones and effects of anti-inflammatory compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 41 : 2389-2393.
8. KOEGER A.C: Tendinite lors d'un traitement par fluoroquinolones. *Rev. Prat.*, 1996, 10 : 66-79.
9. Le HUEC J.C., SCHAEVERBEKE T., CHAUVEAUX F., RIVEL J., DEHAIS J., Le REBELLER A.: Epicondylitis after treatment with fluoroquinolone antibiotics. *J. Bone Joint Surg.*, 1995, 77: 293-295.
10. MOVIN T., GAD A., GUNTNER P., FOLDHAZY Z., ROLF C.: Pathology of the Achille tendon in association with ciprofloxacin treatment. *Foot and Ankle*, 1997, 18: 297-299.

11. ROYER R.J., PIERFITTE C., NETTER P.: Features of tendon disorders with fluoroquinolones. *Thérapie*, 1994, 49: 75-76.
12. SAINT F., GUEGUEN G., BISERTE J., FONTAINE C., MAZEMAN E. Rupture du ligament patellaire un mois après traitement pour fluoroquinolone. *Revue de chirurgie orthopédique*, 2000, 86 : 495-497.
13. SHAKIBAEI M., PFISTER K., SCHWABE R., VORMANN J., STAHLMANN R. Ultrastructure of Achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet. *Antimicrob. Agent Chemother.*, 2000, 44, 261-266.
14. SIMONIN M.A., GEGOUT-POTTIE P., MINN A., GILLET P., NETTER P., TERLAIN B. Proteoglycan and collagen biochemical variations during fluoroquinolone induced chondrotoxicity in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43 : 2915-2921.
15. WILLIAM R.J., AHIA E., WICKIEWICZ T.L., HANNAFIN J.A. The effect of ciprofloxacin on tendon and paratendon, and capsular fibroblast metabolism. *Am. J. Sports Med.*, 2000, 28 : 364-369.

SUMMARY

Fluoroquinolone-induced tendinopathy: subjects at risk, pathophysiological mechanisms incriminated, therapeutic management.

The use of fluoroquinolones in urology has grown considerably over recent years. Unfortunately, although these molecules are not associated with severe life-threatening complications, they have nevertheless been associated with tendon lesions responsible for functional disability. The frequency of these complications is probably underestimated. There is a variable lag-time (3 to 5 days) between introduction of the antibacterial and onset of pain. The symptom most frequently reported is pain over the tendon affected and the tendons most frequently affected are those submitted to high constraints. Bilateral lesions are present in 66% of cases. Although Pefloxacin® is associated with the highest frequency of tendon complications (2.7% versus 0.2-0.3% for other fluoroquinolones), the duration of treatment appears to be important in every case, with a peak frequency after a fortnight of treatment. Although these complications were considered for a long time to be associated with patients presenting certain risk factors (age, steroid therapy, renal failure), they can also occur suddenly, in young adult sportsmen or non-sportsmen, with no known tendon disease. Several hypotheses have been proposed to explain the development of these cases of tendinopathy: immuno-allergic mechanisms, direct toxicity of the molecule on collagen fibres, cell-mediated oxidative aggression, or tendon necrosis due to vascular mechanisms. The outcome remains favourable in 75% of cases of tendinitis and in 49% of cases for tendon rupture. Contraindications must therefore be identified and the duration of treatment must be adapted, as the functional handicap can be long and particularly severe.

Key-Words: Fluoroquinolone, tendinopathy, tendon rupture.