



Allergies et effets indésirables dus aux fluoroquinolones

Rev Med Suisse 2015; 11 : 826-30

Y. Muller
D. Andrey
S. Emonet
T. Harr
D. Spoerl

Drs Yannick Muller, Thomas Harr et David Spoerl
Service d'immunologie et allergologie
Drs Diego Andrey et Stéphane Emonet
Service des maladies infectieuses
Département des spécialités de médecine
HUG, 1211 Genève 14
yannick.muller@hcuge.ch

Allergies and adverse events associated with fluoroquinolones

The prescription of fluoroquinolones has been constantly increasing over the past decade. Consequently, an increasing number of hypersensitivity reactions and adverse events have been reported. The aim of the review is to discuss the incidence of hypersensitivity reactions either IgE (immediate) or T cells mediated (delayed). We will make an overview of the diagnostic tools available to detect such hypersensitivity reactions. Finally, the specific adverse events associated with fluoroquinolones, including tendinopathy, chondrotoxicity, peripheral neuropathy or retinal detachment will be discussed.

La prescription des quinolones est en constante augmentation depuis ces dernières années. Celles-ci sont responsables de nombreuses réactions allergiques (d'hypersensibilité) et d'effets indésirables. Le but de cet article est de faire la revue des données épidémiologiques concernant les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées, de discuter de la prise en charge de ces dernières, et de faire la différence avec les principaux effets indésirables. Nous mettrons un accent sur les risques de tendinopathie, chondrotoxicité, neuropathie périphérique, ou décollement rétinien qui ne sont pas liés à une réaction d'hypersensibilité.

INTRODUCTION

L'expérience avec les antibiotiques de la classe des quinolones est vieille de plusieurs décennies. Ces molécules, 100% synthétiques, agissent en inhibant la synthèse d'ADN, plus spécifiquement en bloquant l'activité de l'ADN gyrase (chez les bactéries Gram négatif et les staphylocoques dorés) et de la topoisomérase IV (chez certains Gram positif). Ces enzymes sont nécessaires pour la réplication du chromosome circulaire bactérien; la gyrase permettant de relaxer l'ADN lors de sa synthèse et la topoisomérase IV de séparer les chromosomes filles nouvellement synthétisés. Actuellement, nous avons à disposition quatre générations de quinolones, parmi lesquelles les plus fréquemment prescrites en Suisse sont: la norfloxacine (2^e), la ciprofloxacine (2^e), la lévofloxacine (3^e) et la moxifloxacine (4^e).

Les quinolones de 2^e génération ciblent les Gram négatif (incluant le *Pseudomonas* spp) ainsi que le staphylocoque doré, alors que les 3^e et 4^e générations (les quinolones respiratoires) ont un spectre qui s'élargit à certains Gram positif (notamment le pneumocoque) et aux atypiques (légionella, mycoplasme). La moxifloxacine possède en plus une activité anti-anaérobies. Dès la 2^e génération, les quinolones contiennent un atome de fluor en position 6 de leur structure de base d'où leur appellation de fluoroquinolone (figure 1).

Le marché des quinolones représente environ 20% (en 2005) de la consommation ambulatoire des antibiotiques en Suisse.¹ C'est la raison pour laquelle il n'est pas rare pour le praticien de se trouver face à des réactions médicamenteuses de nature allergique ou à des effets indésirables.¹ Le but de cet article est de faire la revue des données épidémiologiques concernant les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, de discuter de la prise en charge de ces dernières et faire la différence avec les principaux effets indésirables qui ne sont pas liés à une réponse immunitaire aberrante.

DÉFINITION DES RÉACTIONS PSEUDOALLERGIQUES ET D'HYPERSENSIBILITÉ

Quand un patient rapporte une allergie aux quinolones, il faut en premier lieu essayer de faire la distinction entre un effet indésirable, une réaction immédiate,

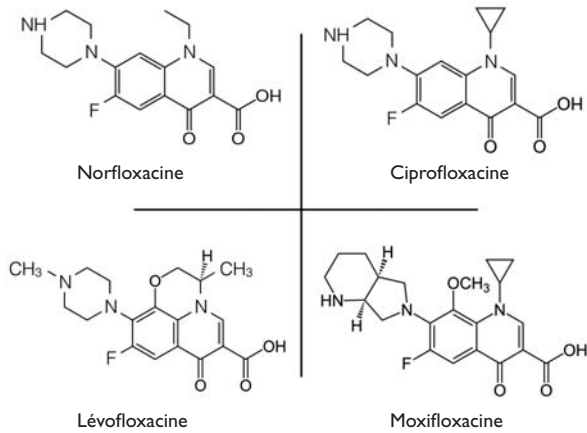


Figure 1. Structure chimique des principales quinolones utilisées en Suisse

Images adaptées depuis le site de Wikipédia.

qui apparaît en grande majorité dans les 1-3 heures après l'administration de l'antibiotique, et une réaction retardée qui apparaît dans un délai de plusieurs heures à jours depuis le début du traitement. Une réaction immédiate se définit par une exocytose d'histamine des basophiles et mastocytes. Cette dernière peut être IgE médiée (réaction d'hypersensibilité de type I) ou non spécifique (pseudoallergique ; indépendamment de la présence d'IgE). La principale différence est qu'une réaction pseudoallergique ne nécessite pas de sensibilisation au préalable. Une réaction

immédiate se manifeste classiquement par de l'urticaire (stade I), des troubles digestifs (diarrhée/crampe) ou un œdème simple (stade II) ou compliqué (avec dyspnée, dysphonie, dysphagie, douleur thoracique) (stade III) ou une hypotension/un choc anaphylactique (stade IV). Il est important de réaliser qu'une réaction immédiate peut se manifester d'emblée par un stade IV et ne progresse pas nécessairement de stade en stade. Dans le cas particulier des quinolones, elles semblent être plutôt associées à une réponse IgE spécifique, même si la littérature est controversée.^{2,3}

Parmi les réactions retardées, les réactions lymphocytaires (hypersensibilité type IV) sont les plus fréquemment rencontrées. Cliniquement, elles se manifestent le plus souvent par une éruption maculo-papuleuse ou un érythème fixe (pigmenté) qui peut être prurigineux. L'évolution des lésions peut durer plusieurs jours malgré l'arrêt du médicament incriminé. Les formes sévères sont des réactions où apparaissent des lésions des muqueuses, bulleuses, un purpura vasculitique (syndrome de Stevens-Johnson/Lyell), ou encore une érythrodermie (érythème >90% de la surface corporelle). Le syndrome de DRESS (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) et les atteintes pustuleuses (*Acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP)) sont des réactions médicamenteuses retardées sévères mais avec un meilleur pronostic que le syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (figure 2). Finalement, rappelons que des réactions médicamenteuses retardées sévères peuvent aussi se manifester par des atteintes systémiques (cytopénie, atteinte rénale, hépatique, fièvre, adénopathies, arthrites et maladies auto-immunes bulleuses (par exemple, pem-

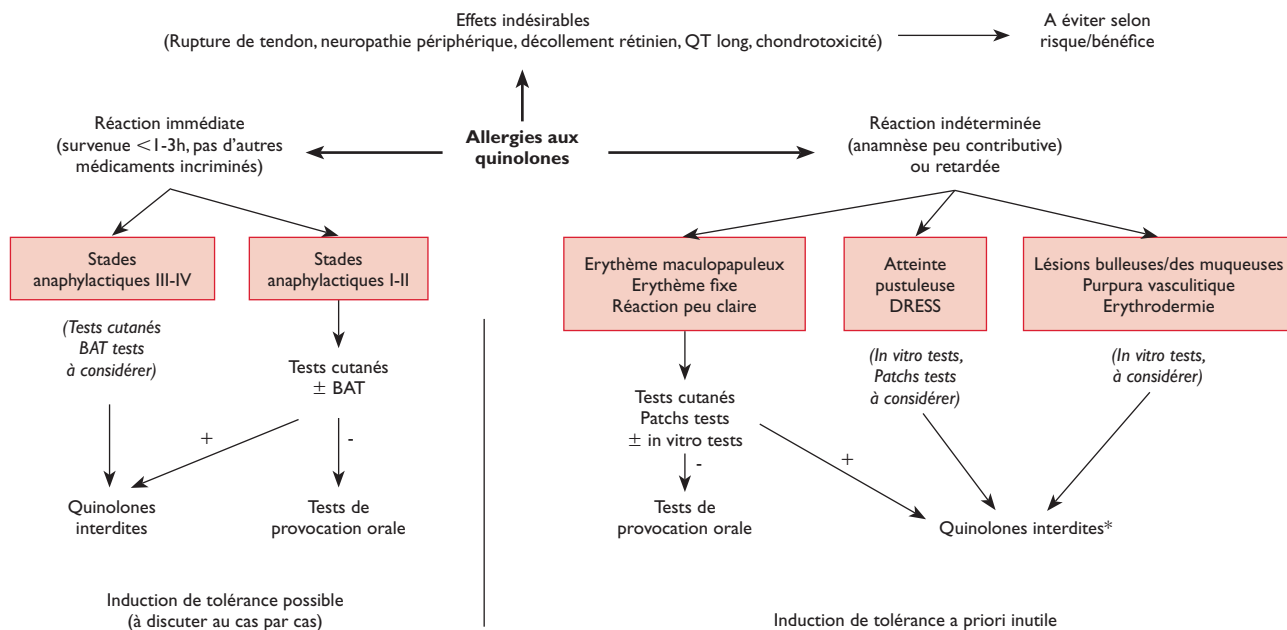


Figure 2. Algorithme de la prise en charge d'une allergie médicamenteuse après la prise d'une fluoroquinolone et distinction avec les effets indésirables

Les tests cutanés incluent les pricks tests et IDR (intradermoréaction). Les tests in vitro consistent soit en des tests de transformation lymphocytaire ou des tests cytotoxiques. * La situation peut être rediscutée si une autre étiologie a été retrouvée. BAT: basophil activation test; DRESS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms.



phigoïde bulleuse)). Dans le moindre doute d'une réaction médicamenteuse sévère, une biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

L'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiate aux quinolones est en constante augmentation depuis la dernière décennie. On l'estime aux Etats-Unis à 1-5 cas/100 000 prescriptions de quinolones, soit une incidence relativement similaire aux pénicillines.⁴ En Espagne, les quinolones sont reconnues comme la troisième cause de réaction d'hypersensibilité immédiate après les anti-inflammatoires et les antibiotiques du groupe des bêta-lactames.⁵ La moxifloxacine, pour des raisons peu claires, est la fluoroquinolone la plus souvent responsable de réaction d'hypersensibilité immédiate.⁶ Selon les études *in vitro*, il existerait plus de 80% de cross-réactivité entre les différentes générations de fluoroquinolones, bien que dans la plupart des études, cela n'ait pas été confirmé par un test de provocation orale.^{2,7} A noter que certains travaux suggèrent qu'il existe une association entre les réactions d'hypersensibilité aux quinolones et à l'ammonium quaternaire des curares⁸ ainsi qu'une cross-réactivité avec le groupe des quinolines (choroquine, méfloquine, tilbroquinol, floctafénine) (communication orale, Demoly P, Montpellier).

Le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité immédiate se base en première intention sur une anamnèse détaillée des différents médicaments reçus dans les heures qui ont précédé l'anaphylaxie. Pour s'aider, il est possible de faire des tests cutanés (Prick test et intradermoréaction (IDR)). L'interprétation des tests cutanés est parfois difficile en raison de résultats faux positifs liés à une réaction non spécifique ou «irritative».⁹⁻¹¹ Concernant les sérologies, certains groupes ont pu démontrer qu'il existe des IgE spécifiques pour les fluoroquinolones et qu'il est possible de les détecter *in vitro* par *radioimmunoassay*.^{2,10} Dans la pratique, il n'est actuellement toujours pas possible de les doser en routine en Suisse. La sensibilité des sérologies varie entre 17 et 54,5% selon les études.^{2,10} Finalement, il est possible d'effectuer un *basophil activation test* (BAT). Ce test se base sur l'activation *in vitro* des basophiles par des complexes IgE-allergène qui induisent une dégranulation d'histamine et une *up-régulation* de l'expression du CD63 ou du CD203c (analysé par cytométrie de flux). La sensibilité de ce test est notablement meilleure comparée aux sérologies et avoisine les 70%.^{5,10}

Le test de provocation orale (TPO) reste le gold standard pour exclure une hypersensibilité aux fluoroquinolones. Les patients reçoivent en milieu médicalisé des doses croissantes d'un médicament, réparties entre 3-5 doses. Les TPO ne doivent pas être considérés banals, en particulier pour les fluoroquinolones. En effet, ces dernières peuvent provoquer des réactions sévères chez des patients déjà sensibilisés. C'est la raison pour laquelle, en pratique quotidienne, quand un patient a présenté une réaction anaphylactique de stade III ou IV, la balance risque-bénéfice nous pousse à interdire les fluoroquinolones sur la base de l'anamnèse uniquement (figure 2).

Si un patient souffre d'une hypersensibilité immédiate

aux quinolones et pour autant qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, il est possible d'effectuer une induction de tolérance. Le principe est de débiter l'antibiotique à des faibles doses (1/1000) puis de les augmenter progressivement (répartis en 10-12 prises) jusqu'aux doses thérapeutiques. Cela nécessite un monitoring des paramètres vitaux en continu et un anesthésiste en standby. Au moment de l'arrêt des antibiotiques, la tolérance est perdue et il n'est plus possible de réintroduire les antibiotiques sans recommencer une induction de tolérance.

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE

En comparaison avec les réactions d'hypersensibilité immédiate, les réactions retardées sont moins fréquentes.¹² Dans l'étude de Blanca-Lopez et coll., leur cohorte comprenait 30,3% (66/218) de réactions retardées contre 69,7% (152/218) de réactions immédiates.⁶ Toutes les quinolones peuvent induire une réaction retardée.¹² En présence de critères de gravité (voir précédemment), les quinolones doivent être interdites, les risques liés aux TPO étant trop élevés (figure 2).

L'intérêt des patchs tests dans le diagnostic des réactions retardées est controversé à cause de leur mauvaise sensibilité.¹¹ Pour pouvoir mieux préciser le diagnostic, il est possible d'avoir recours à des tests *in vitro* (test de transformation lymphocytaire ou tests cytotoxiques). Le principe du test de transformation lymphocytaire est de mettre en culture les lymphocytes du patient avec l'allergène pendant plusieurs jours et de quantifier la prolifération de ces derniers par incorporation de thymidine radioactive. Alternativement, il est possible de mesurer l'activité cytotoxique des CD8 (tests cytotoxiques). Ces tests ont une bonne spécificité même si la sensibilité reste encore à déterminer. Pour terminer, le gold standard reste le TPO. Effectué sur plusieurs jours, il permet d'exclure une allergie aux quinolones avec une bonne valeur prédictive négative lorsque les tests cutanés et *in vitro* sont négatifs.¹² L'induction de tolérance n'est a priori pas recommandée dans le cadre des hypersensibilités de type IV car controversée (figure 2).¹³

EFFETS INDÉSIRABLES

Les quinolones étant généralement bien tolérées, elles peuvent être responsables de plusieurs effets indésirables non immuno-médiés.¹⁴ En termes de fréquence, les quinolones provoquent souvent (4 à 6%) des symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) et sont un facteur de risque d'infection à *Clostridium difficile*. Les effets indésirables sur le système nerveux central sont aussi fréquents (1%) (céphalée, trouble du sommeil, état confusionnel, convulsion), en particulier chez les personnes âgées. Finalement, l'utilisation des quinolones favorise le portage, la transmission ainsi que la sélection de germes résistants (MRSA/BLSE (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline/bêta-lactamases à spectre étendu)).¹⁵

Les tendinopathies, pouvant être compliquées de rupture tendineuse, sont classiquement décrites comme effets indésirables des quinolones. La localisation la plus fréquente est le tendon d'Achille mais des atteintes des tendons



du quadriceps, tendons fléchisseurs des doigts, des tendons de la coiffe des rotateurs sont aussi décrites. L'incidence est estimée environ à 0,5% avec, jusque dans 50% des cas, une atteinte bilatérale. Un tiers de ces cas serait compliqué de rupture.¹⁴ Un délai de huit jours en moyenne (mais allant de quelques heures à plusieurs mois) précède la tendinite ou même la rupture tendineuse sans symptômes préalables. Le mécanisme physiopathologique est mal connu; des études in vitro montrent que la ciprofloxacine diminue la synthèse du collagène et augmente la synthèse de métalloprotéinases extracellulaires (MMP-1, MMP-13).¹⁶ D'autres études suggèrent que des radicaux d'oxygène libre provoquent une atteinte mitochondriale et favorisent l'apoptose des cellules.¹⁷ Finalement, l'âge, le sport et l'utilisation concomitante de corticostéroïdes sont des cofacteurs de risque importants d'une tendinopathie.¹⁸

L'expérimentation animale a montré que les quinolones provoquent une chondrotoxicité, raison pour laquelle ce traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte, pendant l'allaitement et chez les jeunes enfants. Néanmoins, plusieurs études cliniques rétrospectives et méta-analyses concernant l'utilisation des fluoroquinolones chez les enfants mettent en doute ce dogme.¹⁹

Les quinolones provoquent chez certains patients un allongement du QT, en particulier les patients souffrant de trouble électrolytique ou qui bénéficient d'un autre traitement allongeant le QT (marqué en cas d'association avec des azolés), avec un risque de développer une torsade de pointe et une mort subite cardiaque.²⁰ En cas de situation à risque, il convient d'effectuer un ECG de base et de discuter le bénéfice/risque.

Plus récemment, plusieurs études tendent à montrer que les quinolones augmentent le risque de décollement de la rétine¹⁴ et de neuropathie périphérique.²¹ 96 patients sur une cohorte de 178 179 sujets ayant reçu une prescription de quinolones ont développé un décollement rétinien, qui est survenu dans les 35 jours après la prescription de l'antibiotique.²² Une méta-analyse récente n'a pas confirmé cette association,²³ ce qui suggère que le risque de décollement rétinien, s'il existe, est probablement très faible. Sur une cohorte rétrospective de 6226 cas contre 24904 patients contrôles, le rapport d'incidence de neuropathie a été estimé à 2,07 (IC: 1,56-2,74) lors de l'introduction d'un traitement de quinolones.²¹ Ces résultats nécessitent encore des validations prospectives.

CONCLUSION

De par l'excellente biodisponibilité orale et le spectre d'activité antimicrobien large des fluoroquinolones, leur utilisation est en constante augmentation, ce qui provoque

inévitablement une augmentation du nombre de réactions sévères d'hypersensibilité ainsi que de la fréquence d'effets secondaires, y compris le portage et la sélection de germes résistants (BLSE/MRSA). Pour ces raisons, une utilisation précautionneuse de ces derniers doit être de rigueur. Par exemple, les quinolones ne sont pas le traitement de première ligne pour les infections urinaires basses où il faut privilégier la fosfomycine, la nitrofurantoïne ou le co-trimoxazole.²⁴ Un autre exemple, les fluoroquinolones ne doivent pas être le traitement de première ligne des infections des voies aériennes supérieures et respiratoires.

En allergologie, de nouvelles méthodes diagnostiques (sérologies, BAT, tests cytotoxiques) des réactions d'hypersensibilité sont en cours de développement pour lesquelles des validations prospectives sont encore attendues. Leur utilité est tributaire d'une anamnèse médicamenteuse précise. Mais elles permettront d'identifier avec une meilleure sensibilité les patients souffrant d'une hypersensibilité aux fluoroquinolones et d'éviter ainsi des TPO potentiellement dangereux. En l'absence de signes de gravité, et après évaluation du rapport risque/bénéfice individuel, le TPO reste le gold standard pour exclure une hypersensibilité aux fluoroquinolones. En cas d'hypersensibilité de type immédiat prouvé, l'interdiction de toutes les classes de fluoroquinolones est recommandée et une induction de tolérance peut être proposée en cas de nécessité. En présence d'effets indésirables, la possibilité de réadministrer une fluoroquinolone doit faire l'objet d'une évaluation individuelle en tenant compte du type d'effet indésirable, de la sévérité et des facteurs de risque associés. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Les patients sensibilisés aux quinolones peuvent faire des réactions anaphylactiques sévères lors d'une réexposition
- > En présence d'une réaction d'hypersensibilité aux quinolones, il faut chercher les signes de gravité tels que des lésions des muqueuses, bulleuses ou vasculitiques
- > L'induction de tolérance n'est utile que pour les réactions d'hypersensibilité immédiate de type I
- > Les effets indésirables fréquents incluent des troubles digestifs et neurologiques et le portage de germes résistants (MRSA/BLSE (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline/ bêtalactamases à spectre étendu))

Bibliographie

1 Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland. *Health Policy* 2006;78:77-92.

2 Manfredi M, Severino M, Testi S, et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol*

2004;113:155-60.

3 Mori K, Maru C, Takasuna K. Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:577-84.

4 Johannes CB, Ziyadeh N, Seeger JD, et al. Incidence

of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation. *Drug Saf* 2007;30:705-13.

5 ** Blanca-Lopez N, Andreu I, Torres Jaen MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:285-91.



- 6** Blanca-Lopez N, Ariza A, Dona I, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: Analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy* 2013;43:560-7.
- 7** Anovadiya AP, Barvaliya MJ, Patel TK, Tripathi CB. Cross sensitivity between ciprofloxacin and levofloxacin for an immediate hypersensitivity reaction. *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2:187-8.
- 8** Rouzairé P, Nosbaum A, Mullet C, et al. Immediate allergic hypersensitivity to quinolones associates with neuromuscular blocking agent sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:273-9.e1.
- 9** * Broz P, Harr T, Hecking C, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy* 2012;67:647-52.
- 10** Aranda A, Mayorga C, Ariza A, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy* 2011;66:247-54.
- 11** Venturini Diaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramian A, Gonzalez Mahave I. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:393-8.
- 12** Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: Mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006;36:59-69.
- 13** Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
- 14** ** Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:25-39.
- 15** Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1415-22.
- 16** Sendzik J, Shakibaei M, Schafer-Korting M, Stahlmann R. Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. *Toxicology* 2005;212:24-36.
- 17** Kirchgessner T, Larbi A, Omoumi P, et al. Drug-induced tendinopathy: From physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine* 2014;81:485-92.
- 18** Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012;125:1228.e23-1228.e28.
- 19** Schaad UB. Will fluoroquinolones ever be recommended for common infections in children? *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:865-7.
- 20** Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: Infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology* 2011;120:103-10.
- 21** Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: A pharmacoepidemiologic study. *Neurology* 2014;83:1261-3.
- 22** Kuo SC, Chen YT, Lee YT, et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: A population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;58:197-203.
- 23** Chui CS, Wong IC, Wong LY, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:971-8.
- 24** * Emonet S, Harbarth S, van Delden C. Infection urinaire de l'adulte. *Rev Med Suisse* 2011;7:912-6.

* à lire

** à lire absolument