

Comparatif des effets indésirables des fluoroquinolones – revue de littérature

20.06.2018, maj. 08.2018, 11.2018, 7.2020

Ce document a pour objectif de clarifier les profils d'effets indésirables, notamment cardiaques et hépatiques des principales fluoroquinolones commercialisées en Suisse (cipro/levo/moxi-floxacin):

Synthèse :

Plusieurs fluoroquinolones ont été retirées du marché ces dernières décennies. Les causes étaient parfois liées à des incidents liés à des torsades de pointes (grepafloxacin) mais aussi à des problèmes de phototoxicité (sparfloxacin), de perturbations glycémiques (gatifloxacin, temfloxacin), hématologiques (temafloxacin), rénaux (temafloxacin), ou hépatique (trovafloxacin). Les allongements de l'intervalle QT observés dans la littérature étaient de l'ordre de 10ms, soit inférieur aux allongements considérés à risque par rapport à un intervalle normale (60ms). A titre de comparaison, il est établi dans plusieurs publications empruntant des méthodologies différentes, qu'une dose d'ondansétron allonge l'intervalle QT à h+4 d'environ 16ms (Kai Li et al. AJHP 2.2018). La seule étude prospective et d'évaluation clinique (Morganroth et al. Chest 2005) ne conclue pas à une différence entre la moxifloxacin et la levofloxacin. Outre ses nombreuses qualités, cette étude comporte toutefois un voile en matière de conflit d'intérêt.

Les études cliniques, quelles que soient leur nature et leur design **ne permettent pas de différencier l'association entre la moxifloxacin ou la levofloxacin et les torsades de pointes ou des effets indésirables hépatiques.**

Les case reports ou les annonces de pharmacovigilance sont importants pour la surveillance post-marketing. Ils ne procurent pourtant pas d'autre avantage que des signaux (taux d'annonce) qui doivent ensuite être confirmés par des études observationnelles pour établir une association et différencier l'imputabilité de molécule particulières (incidence).

Les restrictions d'utilisation de la moxifloxacin dans des situations d'insuffisance hépatiques dès un score de Child-Pugh C découlent d'une absence d'étude dans ces conditions et non d'un risque particulier identifié.

Nous n'avons pas identifié de données présentant un niveau d'évidence clinique suffisant pour établir la présence d'un risque accru avec la moxifloxacin. A noter que la moxifloxacin, comme les autres fluoroquinolones présente ses avantages, notamment celui d'une prise quotidienne et de l'absence d'adaptation posologique lors d'insuffisance rénale (tous stades), cette dernière constituant en soi un facteur de risque important d'accumulation donc d'effets indésirables de tous ordres.

Introduction

L'information officielle (swissmedicinfo.ch) laisse penser qu'il existe des profils d'effets indésirables différents parmi les fluoroquinolones, notamment sur le plan cardiaque et hépatique. Afin de clarifier si ces différences sont objectives, nous avons réalisé une revue de littérature. Cette dernière nous a permis de comprendre que ces différences ne sont pas fondées : elles semblent résulter de biais d'observations et à défaut de les avoir clairement discriminés, les firmes ont préféré consentir à des recommandations de prudence.

Revue de littérature

Cette revue de littérature cherchera à identifier des **publications comparatives** permettant d'appréhender dans quelle mesure il existe des différences entre la moxifloxacine et la levofloxacine sur le plan cardiologique et hépatique, également sur une période s'étendant jusqu'à nos jours compte tenu des différences de date d'apparition sur le marché entre ces deux molécules.

Selon la revue de Van Bambeke F. Drug Safety 2009 (non sponsorisée), à l'horizon de cette date de publication, les études cliniques comparatives et les études postmarketing n'ont pas mis en évidence de différence d'effets indésirables entre la moxifloxacine et d'autres antibiotiques dont des fluoroquinolones et la levofloxacine utilisées dans les affections respiratoires. La rareté de certains effets indésirables graves rend néanmoins difficile la réalisation d'une comparaison pertinente de l'incidence. L'auteure mentionne que les annonces de pharmacovigilances, très dépendantes du nombre de prescriptions et de l'attention portée à chaque molécule pose la question de l'attribution d'un effet indésirable à une molécule, en particulier chez des patients polymorbides et polymédiqués. Ce type de publications permet la détection de potentiels liens de cause à effet mais ne permet pas à la mise en évidence de preuves ou la mesure d'une incidence. Les deux effets secondaires clairement identifiés être associés à l'usage des fluoroquinolones sont les ruptures tendineuses et les réactions toxidermiques et allergiques. Aucun véritable comparatif ne permet cependant de différencier les fluoroquinolones entre-elles sur ce plan.

Risques cardiaques

Publications identifiées:

Polgreen LA et al. Estimated Cardiac Risk Associated With Macrolides and Fluoroquinolones Decreases Substantially When Adjusting for Patient Characteristics and Comorbidities (JAMA 4.2018)

Briasoulis A et al. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones (Cardiology 2011)

Falagas ME et al. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy (Int J Antimicrob Agents. 2007) *review*

Morganroth J et al. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia (Chest 2005)

Amankwa K et al. Torsades de pointes associated with fluoroquinolones (Clin Pharmacol Ther. 2004) *case report*

Frothingham R Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin (Pharmacotherapy. 2001)

Amankwa K et al. Torsades de pointes associated with fluoroquinolones (Clin Pharmacol Ther. 2004) *case report*

Commentaires :

Le papier de **Frothingham** et al. date de 2001, et consiste en une **analyse rétrospective d'une base de données**. Les auteurs concluent que la levofloxacine est à administrer avec précautions que la gatifloxacine doit être évitée chez les patients à risques d'allongement de l'intervalle QT. Ils soulignent **l'importance de la prise en compte des facteurs de risques associés non médicamenteux**. Aucune mention concernant le financement et les conflits d'intérêt n'est fournie dans cette publication.

La publication de **Amankwa et al.** est un **case report** datant de 2004. Le patient a développé un allongement du QT (605ms) après l'initiation d'un traitement par levofloxacin IV. Le patient était en hypokaliémie (2.9mmol/L), en hypomagnésémie, avait été traité préalablement par le de la ciprofloxacine et vancomycine, était en surdose de vancomycine et en insuffisance rénale (créatinine > 690mcmol/L). Cette publication ne présente d'autre intérêt que celui de rappeler la nécessité de corriger ou intégrer les facteurs de risques non médicamenteux pour minimiser les risques d'allongement du QT. Elle mentionne également l'avantage potentiel de la moxifloxacine de ne pas nécessiter d'adaptation à la fonction rénale.

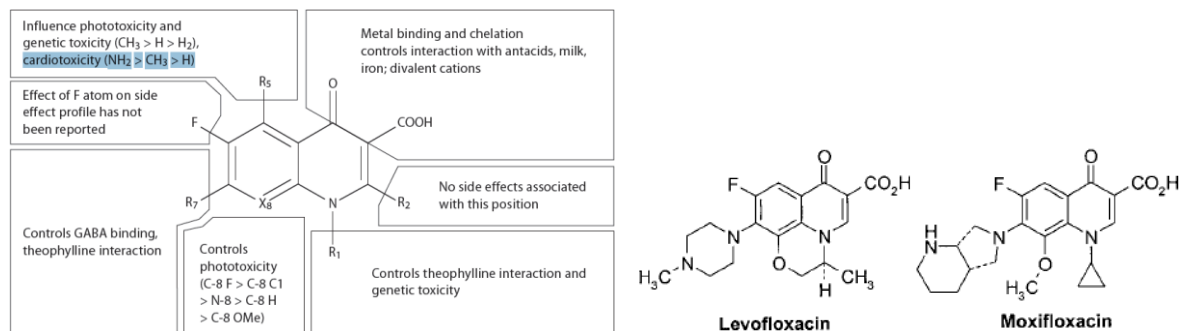
L'étude réalisée par **Morganroth et al.** et publiée dans Chest en 2005 est consacrée à l'évaluation comparée de la sécurité cardiaque de la levofloxacine et la moxifloxacine chez les **patients âgés hospitalisés pour une pneumonie communautaire**. L'hypothèse de départ était que la levofloxacine est moins impliquée dans des événements rythmiques cardiaques. L'étude était **multicentrique, prospective, randomisée et en double aveugle**. Elle regroupe 394 patients dont 51% d'hommes, majoritairement blancs et d'un âge moyen de 78 ans. **74% des patients présentaient des antécédents cardiaques**. Les patients aux soins intensifs ou avec un intervalle QT ≥ 500 ms ou bradycardes à < 50 bpm étaient exclus. Les traitements étaient initialement intraveineux puis relayés par oral, les doses administrées étaient adaptée à la fonction rénale (pour la levofloxacine). **L'évaluation était basée sur une référence ECG au départ, un Holter 72h, une mesure de la Cmax à J3 et un suivi des effets indésirables** (en objectifs primaires : arrêt, TV de différents types, asystolie, torsade de pointes). La prise en compte de facteurs de risques non associés aux médicaments était assurée par régression logistique. **L'étude a conclu que les profils de risques des deux molécules étaient comparables dans cette population**. Il a été observé qu'il n'y avait **pas de lien entre la survenue d'événement et l'allongement de l'intervalle**. La différence de survenue d'événements cardiaques est non significative statistiquement. La plupart des événements cardiaques étaient des TV non soutenues 7.3% des patients sous moxifloxacine (n=14) et 5.1% des patients sous levofloxacine (n=10). Un patient sous moxifloxacine a expérimenté un épisode de TV soutenue et un patient sous levofloxacine a expérimenté une torsade de pointe L'allongement moyen du QT était à J3 de $+6.4 \pm 23.2$ ms pour la moxifloxacine et -2.5 ± 22.9 ms pour la levofloxacine. Un patient dans chaque groupe a présenté un allongement > 60ms.

L'avantage principal et singulier de cette étude est son caractère prospectif et son évaluation clinique. L'étude a été financée par Bayer. Aucune déclaration de conflit d'intérêt n'est publiée. A noter toutefois que plusieurs de ces auteurs, du groupe d'étude CAPRIE, se retrouvent dans la publication de Anzueto et al. Clin Infect Dis. 2006 citée dans le volet des effets secondaires hépatiques (ci-dessous) et **écartée de l'analyse étant donné l'implication d'auteurs employés de Bayer, l'analyse statistique réalisée par Bayer et plusieurs conflits d'intérêts de l'auteur principal avec Bayer**.

La **revue de Falagas et al.** a été publiée en 2007. Elle se base principalement sur la littérature disponible dans PubMed jusqu'en juin 2006. Bien que cette publication mentionne 3 publications aboutissant à une suggestion d'un risque accru avec la moxifloxacine, les allongements de l'intervalle QT mesurés dans les principales études retenues dans cette revue s'échelonnaient pour la **moxifloxacine 400mg entre 4 et 6ms** et pour la **levofloxacine 1000mg entre 1.5 et 4.9ms**. Des évaluations avec des **doses de moxifloxacine de 800mg** sont également relatées, avec des allongements supérieurs de l'intervalle, ce qui a peut-être influencé les conclusions des auteurs. Aucune mention concernant le financement et les conflits d'intérêt n'est fournie dans cette publication.

Briasoulis A et al. ont étudié et publié dans Cardiology en 2011 une **revue des effets secondaires de fluoroquinolones**. Il s'agit de la revue la plus récente consacrée à ce sujet. Elle se base sur des **case reports, des études observationnelles et des études cliniques**.

L'auteur explique la position et la nature des groupements chimiques responsable des effets secondaires cardiologiques sur le noyau des fluoroquinolones. Ces groupements sont également liés à l'activité sur les Gram +. Ces groupements influencent les canaux HERG, notamment le courant I_{Kr} qui constitue un mécanisme classique dans la prolongation de l'intervalle QT par les médicaments. Le blocage seul de I_{Kr} est toutefois insuffisant pour conduire à une torsade de pointe.



Les deux molécules présentent la même configuration sur cette position (un atome d'hydrogène) ce qui constitue le cas le plus favorable de tous sur le plan du risque cardiaque. Toutes les fluoroquinolones antagonisent l' I_{Kr} et de manière dose-dépendante. En référence à des **études in vitro**, notamment celle de Kang et al. (Mol Pharmacol. 2001), la moxifloxacin nécessiterait des concentrations plus faibles que la levofloxacin ou la ciprofloxacine (à doses usuelles courantes) pour influencer le I_{Kr} de manière pertinente cliniquement.

TABLE 1
Plasma levels and HERG affinities of the fluoroquinolone antibiotics

Drug	Dose	Peak Free [Plasma]	HERG IC ₅₀	Ratio: IC ₅₀ /[Plasma]
Sparfloxacin	400 mg p.o.	1.8 μ M	18 μ M	10
Grepafloxacin	600 mg p.o.	3.1 μ M	50 μ M	16
Moxifloxacin	400 mg p.o.	5.9 μ M	129 μ M	22
Gatifloxacin	400 mg i.v.	9.8 μ M	130 μ M	13
Gatifloxacin	400 mg p.o.	9.0 μ M	130 μ M	14
Levofloxacin	500 mg i.v.	13 μ M	915 μ M	70
Levofloxacin	500 mg p.o.	12 μ M	915 μ M	76
Ciprofloxacine	400 mg i.v.	11 μ M	966 μ M	88
Ciprofloxacine	750 mg p.o.	10 μ M	966 μ M	97
Ofloxacin	400 mg i.v.	14 μ M	1420 μ M	101
Ofloxacin	400 mg p.o.	8.7 μ M	1420 μ M	163

p.o., by mouth.

L'allongement de l'intervalle QT par les fluoroquinolones est toutefois considéré être de faible portée clinique chez des patients avec un intervalle normal.

Polgreen L A et al. ont publié dans le J. Am. Heart Assoc. 2018 une **étude de cohorte** sur cette question spécifique. Pour tenter de lever un voile sur les divergences observées entre les conclusions des publications disponibles à ce jour, ils ont sélectionné une **population à hauts risques** (patients de >66 ans avec antécédents d'infarctus du myocarde sévère). Ils ont observé la survenue de **6 outcomes cardiaques** (1) décès, 2) IM aigu, 3) arythmie non FA ou flutter, 4) arythmie ventriculaire, 5) FA ou flutter, 6) tout événement) dans les semaines qui ont suivi des prescriptions de différentes molécules appartenant à différentes familles d'antibiotiques). La particularité de leur travail est d'avoir intégré un **nombre élevé de covariables sélectionnées pour leur pertinence (108)**, qu'ils considèrent leur avoir permis d'identifier et de discriminer des risques propres aux comorbidités des patients nécessitant de tels traitement antibiotiques plutôt qu'attribuables aux produits eux-mêmes dans la survenue des événements cardiaques. La pneumonie, représente par exemple en soi un risque d'arythmies et de décès. La population recrutée était composée d'un peu plus de la moitié de femmes et d'une majorité de blancs. Les âges étaient situés entre 66 et 85 ans.

Ils concluent que **une fois ajusté sur les covariables, la seule famille de molécules associée à un risque accru est celle des macrolides** (molécules étudiées azithromycine et clarithromycine). Les OR pour les FA ou flutters

sont sous azitromycine =1.24 CI 1.11-1.38 p<.01, sous clarithromycine = 1.7 CI 1.23-2.33 p<.01. Ce niveau de risque mesuré se montre plus modéré que ce qui est habituellement considéré

Si les fluoroquinolones montrent plusieurs élévations du risque dans les données non ajustées, **l'ajustement supprime l'implication des deux molécules de manière comparable dans un sur risque cardiaque.**

L'absence d'ajustement associe des risques cardiaque pour des molécules non reconnues pour de tels sur risques (amoxicilline et doxycycline). Cette association est également supprimée par l'ajustement aux covariables pour ces molécules.

Antimicrobial	Event	Unadjusted OR	95% Unadjusted CI	Unadjusted P Value	Adjusted OR	95% Adjusted CI	Adjusted P Value
Fluoroquinolones							
Levofloxacin (n=54 620)	Any event (n=150 258)	2.18*	(2.09–2.28)	<0.0001	0.87*	(0.83–0.91)	<0.0001
	Death (n=43 134)	2.15*	(1.98–2.32)	<0.0001	0.82*	(0.75–0.89)	<0.0001
	Acute myocardial infarction (n=16 402)	2.05*	(1.80–2.34)	<0.0001	0.88	(0.76–1.01)	0.0660
	Non-AFI/AFL arrhythmia (n=65 637)	1.98*	(1.85–2.12)	<0.0001	0.90	(0.84–0.97)	0.0068
	Ventricular arrhythmia (n=12 855)	1.95*	(1.68–2.27)	<0.0001	0.98	(0.84–1.16)	0.8455
	AFI/AFL (n=47 336)	2.41*	(2.24–2.59)	<0.0001	0.89	(0.82–0.97)	0.0080
Moxifloxacin (n=9934)	Any event (n=150 258)	2.06*	(1.86–2.25)	<0.0001	0.83*	(0.74–0.93)	0.0011
	Death (n=43 134)	2.02*	(1.67–2.45)	<0.0001	0.74	(0.60–0.90)	0.0032
	Acute myocardial infarction (n=16 402)	1.41	(0.97–2.05)	0.0692	0.57	(0.39–0.85)	0.0058
	Non-AFI/AFL arrhythmia (n=65 637)	2.07*	(1.78–2.42)	<0.0001	1.00	(0.85–1.18)	0.9765
	Ventricular arrhythmia (n=12 855)	1.83*	(1.27–2.64)	0.0011	0.82	(0.56–1.22)	0.3346
	AFI/AFL (n=47 336)	2.59*	(2.20–3.05)	<0.0001	0.97	(0.81–1.17)	0.7807

Les auteurs concluent que dans une population à risque, des sur risques cardiaques liés à l'utilisation des antibiotiques sont attribuables uniquement aux macrolides. L'ampleur de ces sur risques est faible, notamment en comparaison des bénéfices procurés par ces thérapies.

L'étude **dans une population spécifique** rend difficile la généralisation même si intuitivement il paraît peu probable que ce soit pire dans une population à bas risque. L'étude n'utilisent que des **données de prescriptions qui sont liées à une réclamation, et ces données sont uniquement de nature administrative** (sans consultation des dossiers).

L'étude ne rapport aucun conflit d'intérêt et est réalisée sans financement industriel direct.

Risques hépatiques

Publications identifiées :

Kaye JA et al. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials (Pharmacotherapy 2014) **retenue malgré le financement et la présence d'un auteur (sur 6) de la firme Bayer, compte tenu de l'indépendance du groupe d'investigation dans tous les aspects de réalisation de la publication.**

Alshammari TM et al. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones (Am J Health Syst Pharm. 2014)

Tulken PM et al. Moxifloxacin safety (Drug R D 2012) **écarté car implique des auteurs employés de Bayer**

Haverkamp W et al. Update on the Cardiac Safety of Moxifloxacin (Current Drug Safety 2012) **écarté car implique des auteurs employés de Bayer**

Paterson JM et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury (CMAJ 2012)

Iannini PB The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations (Cur Med Res Opin 2007) **Review**

Anzueto A et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE) Efficacy and Safety of Moxifloxacin Therapy versus That of Levofloxacin Therapy (Clin Infect Dis. 2006) **écarté car implique des auteurs employés de Bayer, l'analyse statistique réalisée par Bayer et plusieurs conflits d'intérêts de l'auteur principal**

Ball P. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin cumulative data from clinical trials and postmarketing studies (Clin Ther 2004) **écarté car implique des auteurs employés de Bayer**

Commentaires :

Iannini PB et al. ont publié en 2007 une revue de littérature orientée sur les effets indésirables de différentes fluoroquinolones. La revue était basée sur des requêtes par mots-clés dans PubMed, Embase et des textbooks. L'incidence d'altérations hépatiques modérées sous fluoroquinolones s'élève à 2-3% et reste souvent modérée sans nécessité d'arrêt du traitement. La torvafloxacin semble avoir provoqué des dommages hépatiques sévères et il semble que ce soit davantage lié à cette molécule en particulier qu'à un effet de classe. La gatifloxacin, la levofloxacin, la moxifloxacin et la ciprofloxacine ont aussi été associées des effets hépatotoxiques sévères chez quelques patients (pour la levofloxacin Karim A et al. Clin Inf Dis 2001 et Airey K et al. Can Med Assoc J 2003, pour la moxifloxacin Nori S et al. Arch Dermatol 2004, pour la ciprofloxacine Zaidi Sa et al. Am. J. Med Sci 2003). Iannini et al. déclare des conflits d'intérêts avec la firme Schering-Plough alors détentrice du produit contenant la gatifloxacin mais sans relation ni avec la moxifloxacin, ni avec la levofloxacin.

Paterson JM et al. ont publié en 2012 une **étude cas-contrôle spécifiquement dédiée aux effets indésirables hépatiques liés à la moxifloxacin en comparaison d'autres antibiotiques dont la levofloxacin**. L'étude est basée sur **l'interrogation d'une base de données**. Elle inclut 144 patients dans le groupe moxifloxacin et 1409 dans le groupe contrôle. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 77 ans, de sexe féminin dans 47% des cas. La clarithromycine était utilisée comme molécule de référence, car considérée comme disposant des indications similaires aux fluoroquinolones et à priori non associée à des effets indésirables hépatiques. Une régression logistique multivariée était utilisée pour inclure plusieurs possibles facteurs confondants tels que l'alcool-dépendance, le diabète, la présence d'autres médicaments hépatotoxiques. **En comparaison de la clarithromycine, la moxifloxacin et la levofloxacin sont associée à un risque accru comparable d'admission à l'hôpital** ($OR_{moxi}=2.2 [1.21-3.98]$ – $OR_{levo}=1.85 [1.01-3.39]$). Le risque lié à la ciprofloxacine ne diffère pas significativement de celui de la clarithromycine ($OR_{cipro}=1.56 [0.95-2.58]$). **L'incidence brute des admissions à l'hôpital avec une défaillance hépatique aiguë étaient de 7.98/100'000 expositions pour la moxifloxacin et 8.62/100'000 expositions pour la levofloxacin.**

Les résultats de cette étude sont de portée limitée par leur nature administrative, par la sélection de patients admis à l'hôpital et âgés.

Aucun conflit d'intérêt en rapport avec les fabricants des deux molécules n'était rapporté.

Alshammari et al. ont mené une étude **cas-contrôle retrospective basée sur une interrogation de base de donnée**. La population était majoritairement constituée d'hommes 96%. 63.4% étaient blancs et l'âge moyen était de 58 ans +/- 12 ans. Sur 7862 cas et 45512 contrôles, **le risque d'hépatotoxicité liée à l'usage d'une fluoroquinolone a été mesuré à $OR_{cipro}=1.29$ [1.05-1.58], $OR_{levo}=1.16$ [0.94-1.44], $OR_{moxi}=0.98$ [0.67-1.42]**

La faiblesse principale de cette étude découle des **données de bases** qui contiennent de **multiples paramètres présentant des différences significatives** et qui peuvent avoir constitué des **biais**. S'ajoute le caractère administratif des données. Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré.

Kaye JA et al. ont publié une **étude de cohorte rétrospective observationnelle** en 2014. Comme celle de Paterson JM et al., elle était **spécifiquement dédiée à la mesure des effets indésirables hépatiques liés à la moxifloxacine en comparaison d'autres antibiotiques dont la levofloxacine**. De la même manière elle était menée par **interrogation d'une base de donnée** et les résultats étaient ajustés sur plusieurs paramètres tels que des antécédents de maladies hépatiques, biliaires, pancréatique, l'usage d'autres médicaments hépatotoxiques. **Le collectif de patient est relativement peu sélectionné**. Les patients étudiés étaient d'âges compris entre 18 et >85 ans (majoritairement pour la moxifloxacine et la levofloxacine entre 25 et 65 ans). Les femmes constituaient le 55% du collectif. Parmi les 607 cas de lésion hépatique retenus, les fluoroquinolones étaient les plus associées aux effets indésirables (**l'incidence de lésion hépatique / 100'000 patients-année de lésion hépatique chez les utilisateurs de levofloxacine =134.3 [101.2-175] et de moxifloxacine =116.4 [78.4-166.7] | L'incidence de lésions hépatiques sévères chez les utilisateurs de levofloxacine =22.9 [10.8-42.9] et de moxifloxacine =10.6 [2.2-32.1]**). L'incidence de lésions hépatiques chez les non utilisateurs d'antibiotiques dans cette population relativement peu sélectionnée était 35.1 [29.1-41.8] et pour les lésions hépatiques sévères de 2.6 [1.2-4.9])

Les résultats de cette étude sont limités par l'usage de **données administratives**. Elle présente toutefois l'avantage d'une **population de tous âges et peu sélectionnée**, qui met en évidence, dans un diagnostic d'exclusion, le risque de base (sans traitement) qui peut parfois être attribué à tort à l'usage d'une molécule, par exemple dans le contexte d'un case report.

Aucun conflit d'intérêt n'est annoncé.