

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1996



THESE N° 45/1

**ETUDE PROSPECTIVE ECHOGRAPHIQUE
DES TENDONS D'ACHILLE
DES PATIENTS SOUS FLUOROQUINOLONES**

**THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**présentée et soutenue publiquement
le 26 avril 1996**

par

Véronique PIERLOT, épouse DIXNEUF

née le 8 mars 1966 à REIMS (Marne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur R. TREVES
Monsieur le Professeur J. DEHAIS
Monsieur le Professeur P. BERTIN
Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX
Monsieur le Professeur L. MERLE
Madame le Docteur C. BONNET

**PRESIDENT
JUGE
JUGE
JUGE
JUGE
MEMBRE INVITE**

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1996

THESE N° 115

**ETUDE PROSPECTIVE ECHOGRAPHIQUE
DES TENDONS D'ACHILLE
DES PATIENTS SOUS FLUOROQUINOLONES**

**THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**présentée et soutenue publiquement
le 26 avril 1996**

par

Véronique PIERLOT, épouse DIXNEUF

née le 8 mars 1966 à REIMS (Marne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

**Monsieur le Professeur R. TREVES
Monsieur le Professeur J. DEHAIS
Monsieur le Professeur P. BERTIN
Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX
Monsieur le Professeur L. MERLE
Madame le Docteur C. BONNET**

**PRESIDENT
JUGE
JUGE
JUGE
JUGE
MEMBRE INVITE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur R. TREVES,

Professeur des Universités de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

*Vous avez, au cours de notre formation, su privilégier
l'approche clinique et m'en communiquer la passion.*

*Vous avez réussi à nous convaincre que la Médecine et la
Musique sont des arts compatibles.*

*Veillez trouver en ce travail, l'expression de mon profond
respect et de ma profonde gratitude.*

A NOS JUGES

Monsieur P. BERTIN,

Professeur des Universités de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour la qualité de l'accueil qu'il nous a réservé à notre arrivée à LIMOGES, pour les conseils pertinents qu'il ne cesse de nous prodiguer et pour sa confiance à jamais renouvelée.

En témoignage de notre réelle amitié.

Monsieur L. MERLE,

Professeur des Universités de Pharmacologie Clinique
Médecin des Hôpitaux

*Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.
En témoignage de notre profond respect.*

Madame C. BONNET,

Praticien Hospitalier
Médecin des Hôpitaux.

Tu as guidé nos tous premiers pas et su nous inculquer avec patience, gentillesse et compréhension les bases de la Rhumatologie. Ton amitié nous a profondément marquée et soutenue à tout moment.

En témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur J.C. VANDROUX,

Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de l'Image -
Biologiste des Hôpitaux -
Chef de Service.

Vous avez su, par votre chaleureuse gentillesse me faire confiance et m'accueillir dans votre service. Votre amitié nous a soutenue lors de moments difficiles. Vous avez réussi, par votre patience et votre joie de vivre à nous emmener au-delà de notre limite.

Par ce travail, soyez-en remercié.

Monsieur J. DEHAIS,

Professeur des Universités de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Soyez-en remercié.*

A Benoit,

*En te remerciant pour ton amour,
ta gentillesse et
ta patience.*

A Thomas,

Notre pacha.

A mes parents

*Vous m'avez communiqué le goût du travail et le plaisir
d'apprendre, et vous avez toujours été là pour me soutenir
dans les difficultés.*

*Que ce travail vous récompense de tant d'années d'efforts.
Croyez en ma profonde et affectueuse reconnaissance.*

A mes beaux-parents

Pour leur soutien chaleureux et leur patience compréhensive.

A Armelle, à Pascale et Rémi, à Juliette

A tous mes amis

Qui ont su m'entourer de leur amitié,

A Annie et Gérard

A Valérie et Benoist

A Phuong et Nicolas

Pour leur amitié constante

A tout le personnel,

A mes amis du Service de Rhumatologie de Limoges ,

Ainsi qu'à Marie Françoise et Nadine,

Pour leur présence rassurante tout au long de mon internat.

A sylvie et à tous mes amis de l'Hôpital de Nantes.

A Mme GOUIN et à Claudine

Qui ont su m'aider tout au long d'une nouvelle expérience.

PLAN

I - INTRODUCTION

II - LES FLUOROQUINOLONES

A - Intérêt thérapeutique

- 1) Action antibactériologique**
- 2) Activité et spectre anti-bactérien**
- 3) Cinétique**
- 4) Diffusion tissulaire**

B - Effets secondaires indésirables

- 1) Effets secondaires systémiques**
- 2) Manifestations ostéo-articulaires**

C - Les critères d'imputabilité

D - Contre-indications

E - Interactions médicamenteuses

F - Indications

- En ambulatoire**
- En secteur hospitalier**

G - Les posologies courantes

III - LES TENDONS

A - Les tendons en général

B - Le tendon d'Achille

- Anatomie**
- Vascularisation**
- Innervation**

C - Anatomie descriptive

- 1) Embryologie**
- 2) Histologie**
- 3) Les rapports anatomiques du tendon d'Achille**
- 4) Anatomie fonctionnelle**

IV - LES TENDINITES

A - Signes cliniques

- 1) Interrogatoire**
- 2) Examen clinique**

B - Facteurs de risque

C - Diagnostic différentiel

D - Diagnostic paraclinique

- 1) L'imagerie traditionnelle : la radiographie, la xérogaphie,
le scanner**
- 2) L'échographie**
 - normale**
 - artéfacts et pièges**
 - pathologique**
- 3) L'I R M**
 - normale**
 - pathologique**

E - Traitement - Evolution

- le traitement médical**
- le traitement orthopédique**
- le traitement chirurgical**

F - Les tendinopathies aux fluoroquinolones

- 1) Historique**
- 2) Revue de la littérature**

V - ETUDE

A - Buts de notre étude

B - Patients et méthodes

1) Patients

- critères d'inclusion
- critères d'exclusion

2) Méthode

- recueil des données
- matériel utilisé
 - . Echographe
 - . Imageur par résonance magnétique

C - Analyse

VI - RESULTATS

VII - DISCUSSION

VIII - CONCLUSION

IX - BIBLIOGRAPHIE

Abréviations utilisées

Table des matières

Serment d'Hippocrate

I - INTRODUCTION

L'arrivée sur le marché pharmaceutique français des nouvelles fluoroquinolones (F.Q.) a été un apport considérable dans le traitement des infections profondes et un apport confortable dans le traitement des infections du tractus urinaire basses ou hautes.

Les effets secondaires, en particulier rhumatologiques, ne semblaient pas être fréquemment observés. De nombreux travaux montrent qu'ils sont probablement sous estimés et certainement plus fréquents. En ce qui concerne les tendinopathies apparaissant lors d'un traitement par F.Q., leur fréquence est très largement sous estimée et leurs conséquences peuvent être malheureusement très importantes par rapport au bénéfice apporté par certaines F.Q..

De plus, une étude française de 1993 montre que 40 % des patients sous F.Q., asymptomatiques, ont des anomalies intra-tendineuses de signal en IRM (52).

Le but de notre étude est de montrer que bien qu'asymptomatiques, de nombreux patients ont des anomalies intra-tendineuses ou péri-tendineuses échographiques, pouvant faire craindre le passage à une forme symptomatique, parfois très grave : la tendinopathie et la rupture tendineuse.

L'étiopathogénie de ces tendinopathies aux F.Q. est pour le moment inconnue. Après une présentation de ces nouvelles quinolones, nous décrivons les tendinopathies pouvant compliquer ce traitement.

Nous essaierons, à l'aide d'une revue de la littérature, de proposer une conduite à tenir et de tenter de définir le mode d'action des F.Q. sur les tendons.

Nous rapporterons ensuite notre étude prospective ouverte, échographique, des tendons d'Achille de patients sous F.Q..

La discussion tentera de définir la place de l'échographie lors de la surveillance d'un traitement par F.Q. en pratique quotidienne.

II - LES FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones actuellement disponibles sur le marché français comportent huit molécules différentes (VIDAL 1996) - SCHEMA I :

- **Péfloxacin** : PEFLACINE^R 400 mg commercialisée par le laboratoire Roger BELLON - Groupe Rhône-Poulenc-Rorer est présentée sous forme de comprimés et d'ampoules à usage parentéral, avec une A.M.M. datant de 1984 pour la forme comprimés et 1992 pour la voie parentérale. Ces A.M.M. ont été révisées en 1994.

Une forme monodose est commercialisée avec une A.M.M. depuis 1990, révisée en 1994.

- **Norfloxacin** :

. NOROXINE^R 400 mg commercialisée par le laboratoire MERCK-SHARP & DOHM-CHIBRET est présentée sous forme de comprimés. L'A.M.M. date de 1985.

. CHIBROXINE^R commercialisée par le laboratoire MERCK-SHARP & DOHME-CHIBRET en gouttes pour instillation oculaire.

- **Ofloxacin** : OFLOCET^R 200 mg commercialisée par le laboratoire DIAMANT et le laboratoire ROUSSEL est présentée sous forme de comprimés et de flacons à usage parentéral. L'A.M.M. date pour les comprimés de 1986 et pour la forme parentérale de 1988, avec une révision en 1994 pour les deux formes.

- **Ciprofloxacin** : CIFLOX^R commercialisée par le laboratoire BAYER-PHARMA est présentée sous forme de comprimés à dosage variant entre 250 mg et 500 mg et flacons à usage parentéral. L'A.M.M. date de 1987 pour les deux formes avec une mise sur le marché en 1988.

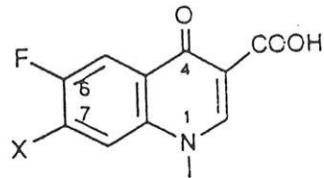
UNIFLOX^R commercialisée par le laboratoire BAYER-PHARMA est présentée sous forme de comprimés monodose de 500 mg. L'A.M.M. date de 1993, révisée en 1994.

- **Enoxacine** : ENOXOR^R 200 mg commercialisée par le laboratoire SINBIO est présentée sous forme de comprimés avec une A.M.M. datant de 1988.

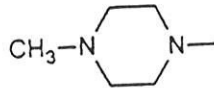
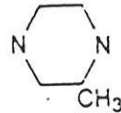
- **Sparfloxacin** : ZAGAM^R 200 mg commercialisée par le laboratoire SPECIA - Groupe Rhône-Poulenc-Rorer est présentée sous forme de comprimés avec une A.M.M. datant de 1994.

- **Lomefloxacin** : LOGIFLOX^R commercialisée par le laboratoire SEARLE est présentée sous forme de comprimés à 400 mg avec une A.M.M. datant de 1994 et une mise sur le marché en 1995.

- **Rosoxacin** : Commercialisée sous le nom d'ERACINE^R par le laboratoire SANOFI WINTHROP, avec une A.M.M. datant de 1981, sous forme de comprimés à 150 mg.



Piperazin-1-yl

4-methyl-
piperazin-1-yl3-methyl-
piperazin-1-yl3-amino-
pyrrolidin-1-yl**RADICAL****X**Norfloxacin
Enoxacin
CiprofloxacinOfloxacin
Pefloxacin
Fleroxacin
Amifloxacin
DifloxacinLomefloxacin
TemafoxacinTosufloxacin
AM-1091

Fluoroquinolones: substitutions at position 7. From Davis and McKenzie, 1989.

SCHEMA N° 1

L'usage des premières quinolones mises sur le marché en 1962, a été pendant de nombreuses années, du fait de leur faible activité anti-bactérienne, réservé au traitement oral des infections urinaires. Dans la plupart des tissus, elles ne se concentraient pas à des taux thérapeutiques et leurs effets secondaires étaient très fréquents.

L'apparition des fluoroquinolones - un atome de fluor dans la molécule des quinolones et un radical piperazinyl - a permis non seulement d'obtenir une activité anti-bactérienne bien supérieure, mais aussi une pharmacocinétique remarquable.

A - INTERET THERAPEUTIQUE.

1 - Action anti-bactériologique. (41).

Les fluoroquinolones exercent aux doses thérapeutiques une action bactéricide par inhibition spécifique de la réplication de l'ADN bactérien, par l'intermédiaire d'une interaction avec la sous unité A de l'ADN-gyrase, responsable de l'organisation topologique de l'ADN bactérien - appelé topoisomérase II- Les quinolones sont antagonistes de ces activités enzymatiques, interférant alors avec la réplication, la séparation des chromosomes bactériens et la transcription.

La fixation de l'ADN-gyrase sur l'ADN bactérien semble démasquer un site d'affinité pour les quinolones.

L'action des fluoroquinolones au niveau mitochondrial est très controversée actuellement. Par contre, les F.Q. interfèrent au niveau de la sous unité A de l'ADN-gyrase, mais d'autres facteurs entrent probablement en jeu : l'inhibition in vitro de l'action de l'ADN-gyrase nécessite des concentrations de F.Q. parfois supérieures à celles requises pour inhiber la croissance bactérienne.

RUSQUET en 1984 a démontré que d'autres enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN bactérien sont inhibées in vitro par les F.Q.

De plus, par rapport aux premières générations de quinolones, l'atome de fluor en position 6 accroît l'activité anti-bactérienne sur les germes gram négatif, et le radical piperazinyl en position 7, l'action antipseudomonale.

2 - Activité et spectre anti-bactérien.

Comme le montre le tableau I, les fluoroquinolones sont actives contre :

*** Les bacilles gram (-) :**

- . les hémophilus et y compris les souches productrices de β lactamase,
- . les entérobactéries : Klebsielles - Enterobacter - Serratia,
- . les salmonelles - Shigelles - Yersinia

*** Les cocci gram (-) :**

- . Neisseria gonorrhoeae, Neisseria méningitidis, Branhamella catarrhalis.

*** Les cocci gram (+) :**

- . staphylococcus aureus meticilline sensible.

Les espèces inconstamment sensibles sont :

- certaines variétés de pseudomonas,
 - les streptocoques et les entérocoques (pneumocoque)
 - Acinetobacter, hélicobacter, clostridium perfringens,
- mycoplasma pneumoniae, chlamydia trachomatis, bacteroïdes fragiles.

Les espèces résistantes sont :

- germes anaérobies
- candida albicans
- mycobactérium tuberculosis (sauf pour la Ciprofloxacine,

l'Ofloxacine et la Sparfloxacine (2)),

- mycobacterium avium,
- les souches méticilline résistantes des staphylocoques.

Les fluoroquinolones sont actives in vitro contre les rickettsies, coxiella burnetti et le plasmodium falciparum (2).

Leur activité bactéricide peut être antagonisée par le chloramphénicol ou la rifampicine, avec une importance clinique discutée.

S : Espèces habituellement sensibles.

CMI \leq 1 mg/l. Le diamètre est supérieur ou égal à 22 mm avec un disque de charge de 10 μ g.

Plus de 90 % des souches de l'espèce sont sensibles.

R : Espèces résistantes.

CMI $>$ 4 mg/l. Le diamètre est inférieur à 16 mm avec un disque de charge de 10 μ g.

Au moins 50 % des souches de l'espèce sont résistantes.

M : Espèces modérément sensibles.

L'antibiotique est modérément actif in vitro. Des résultats cliniques satisfaisants peuvent être observés lorsque les concentrations de l'antibiotique au site de l'infection sont supérieures à la C.M.I..

I : Espèces inconstamment sensibles.

Le pourcentage de résistance acquise est variable. La sensibilité est donc imprévisible en l'absence d'antibiogramme.

3 - Cinétique.

L'absorption digestive est rapide. La concentration dans les urines est importante. Les demi-vies sont longues.

Il est à noter que la concentration sérique maximale n'augmente pas proportionnellement avec l'augmentation des doses pour la norfloxacin et la ciprofloxacine, contrairement à l'enoxacin et la péfloxacine (41).

Le pic sérique est plus faible et retardé par l'alimentation, faisant préférer la prise des F.Q. à jeun. La biodisponibilité n'en est pas modifiée. Les pics sériques sont obtenus rapidement après la prise des F.Q.

La voie intra-veineuse est utilisée uniquement chez les personnes ne pouvant avaler des comprimés. Le pic sérique et la concentration maximale obtenus lors de l'utilisation de la voie veineuse sont comparables à ceux obtenus lors de l'administration de ces F.Q. per os.

Le pic sérique est obtenu plus rapidement lors de l'absorption des F.Q. à jeun, mais au prix d'effets secondaires indésirables digestifs plus importants.

Les demi-vies des F.Q. sont relativement longues, sauf pour la norfloxacin, permettant deux prises par jour, éloignées de douze heures. Toutes les F.Q. ont une élimination urinaire importante sauf la N. La P est la seule molécule à métabolisation hépatique importante.

DCI	Absorption	Pic sérique	1/2 vie	Elimination urinaire	Elimination biliaire	Liaisons protéines plasmatiques	Volume de distribution en l/kg
P	90 %	1 h 30	10-12 h	60 %	40 %	30 %	1,7
O	90 %	1 h	5-7 h	80 %	-	10 %	1,5
N	35-40 %	1 h	3-4 h	35-40 %	60-65 %	<15 %	-
C	50-84 %	1/2 h-1h30	11-13 h *	50-70 %	15-30 %	40 %	2-3
S	-	3-5 h	20 h	60 %	10 %	45 %	-
E	80-90 %	1-2 h	4-7 h	40-50 %	-	30-40 %	2-3
L	98 %	1-1 h 30	-	65 %	10 %	10 %	1,5-2
R	-	2 h 30	6 h 30	75 %	25 %	70 %	-

* 3-7 h après plusieurs jours de traitement

TABLEAU N° II (VIDAL 1996)

4 - Diffusion tissulaire.

La diffusion tissulaire est très bonne. Les F.Q. sont retrouvées, distribuées aux doses thérapeutiques, à des concentrations tissulaires élevées dans le rein, la prostate, la bile, le parenchyme pulmonaire et la muqueuse bronchique.

Des concentrations moins élevées sont mesurées dans l'amygdale, le liquide interstitiel, l'os, le tissu de la sphère gynécologique et les sécrétions bronchiques.

Des concentrations très faibles sont retrouvées dans le L.C.R. et les tissus peu vascularisés. Aucune étude ne fait cas actuellement de pénétration intra-tendineuse de fluoroquinolone.

La lomefloxacin diffuse en plus dans les larmes, le sperme, la sueur, les érythrocytes et les macrophages.

La sparfloxacin a une affinité très particulière pour les tissus de la sphère ORL, avec des taux tissulaires retrouvés à cinq fois les taux plasmatiques.

L'ofloxacin a une forte affinité tissulaire avec des taux dans les tissus supérieurs aux taux sériques, notamment dans le parenchyme pulmonaire, les glandes salivaires, la muqueuse oropharyngée de la peau, du muscle, de l'os, du parenchyme rénal, de la prostate, des ganglions, des tissus de la sphère gynécologique, la salive et le tissu bronchique.

Dans le L.C.R. et l'oeil, les concentrations sont égales respectivement à 50 % et 30 % des concentrations sériques pour l'ofloxacin.

La diffusion tissulaire de la péfloxacin est excellente dans les tissus osseux bien vascularisés, dans le liquide céphalo-rachidien avec des taux à 70 % des taux sériques, même lorsque les méninges ne sont pas enflammées, dans le mucus bronchique, dans les valves cardiaques saines ou infectées et dans le tissu prostatique.

B - EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES.

Les fluoroquinolones, antibiotiques à spectre large et aux propriétés pharmacocinétiques intéressantes, ont malheureusement de nombreux effets secondaires. Ceux-ci varient de 5 à 25 % des patients traités (94) selon certaines études américaines. Ce chiffre a été retrouvé à 12,6 % par une étude récente française (50) compatible avec l'étude de **SANDERS** en 1992. La littérature française fournit des chiffres moindres de 3,7 à 7,4 % (55). Le type de F.Q. utilisé intervient dans ces variations. La fréquence des effets secondaires serait de 17,8 % pour la P, 6,25 % pour la C et 4,8 % pour la N (55).

Le traitement a dû être arrêté chez 1 à 3 % des patients (47, 55). L'incidence globale des effets indésirables est égale ou inférieure à celle des autres agents anti-infectieux.

1 - Effets secondaires systémiques.

- **Les troubles hépatiques** : 1,8 (36) à 14,5 % selon LEROY - 1989 -

- . hépatite
- . augmentation modérée des transaminases (1,8 à 2,5 %), de la gamma-glutamyl-transférase, des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

- **Les troubles digestifs** : 1 à 7,4 % (36, 55)

- . nausées, épigastralgies, douleurs abdominales
- . dyspepsie,
- . diarrhée, vomissements, anorexie
- . colite pseudo-membraneuse (N).
- . troubles du goût
- . sécheresse buccale

- **Les troubles neurosensoriels** : 0,1 à 6,3 % (36, 55)

. insomnie, syndrome confusionnel, céphalées, euphorie, dépression, irritabilité, hallucinations chez les personnes âgées, asthénie, vertiges, myoclonies, aggravation d'une épilepsie antérieurement bien équilibrée (55), sensations ébrieuses, paresthésies, polyneuropathie dont le syndrome de Guillain-Barré (N), hypertension intra-crânienne, atteintes neurologiques périphériques lors des traitements prolongés (56), cryodysesthésies (103), cécité - diplopie - surdité - acouphènes (104).

La toxicité neurologique périphérique des F.Q. peut être potentialisée par d'autres thérapeutiques neurotoxiques.

- **Intolérance cutanée** : 0,5 à 2,2 % (34, 55) - 5,7 % pour **DAVID** (1989).

- . photosensibilisation ; plus fréquente avec la sparfloxacine
- . éruption urticarienne - prurit
- . syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell
- . épidermolyse toxique - dermatite exfoliative
- . érythème polymorphe.

- **Troubles hématologiques** :

- . hyperéosinophilie : 0,6 à 3,7 % (34)
- . leuconeutropénie : 0,2 à 3 % (34)
- . thrombopénie (P)
- . anémie hémolytique
- . allongement du taux de prothrombine.

- **Atteinte rénale :**

- . augmentation de la créatininémie et de l'urée sanguine
- . hématurie microscopique (34)
- . néphrite tubulo-interstitielle (34)
- . insuffisance rénale aiguë d'évolution favorable
- . cristallurie (91, 94) sur des urines à pH neutre ou alcalin.

- **Atteinte de l'oeil :**

- . cataracte.

- **Autres manifestations plus exceptionnelles :**

- . diminution de la spermatogénèse - atrophie testiculaire (94) chez l'animal
- . vascularites leucocytoclasiques avec P et O (44, 80)
- . fièvre aux antibiotiques (94)
- . hyperuricémie (C) (44, 80)
- . hypertension artérielle - hypotension artérielle (94) lors des injections intraveineuses rapides
- . choc ou réaction anaphylactique dont un cas mortel décrit avec la ciprofloxacine
- . augmentation de l'espace QT avec la sparfloxacine (1)
- . augmentation de l'azotémie : 0,2 à 1,3 % (36)
- . hypercalcémie sous ciprofloxacine (44)
- . bâillements répétés (74).

Selon les différentes études de **LANOUX**, les effets indésirables sont plus fréquents entre 30 et 40 ans (50 % d'effets secondaires en 1992 et 6,6 % en 1990) que dans la fourchette 81 - 90 ans (4,8 % d'effets secondaires en 1992, alors qu'ils représentent 29,5 % des traitements - 2,7 % en 1990) (55, 56).

Leur survenue est précoce, en moyenne dans les dix premiers jours du traitement : entre deux et trente jours,

Ils sont bénins et réversibles à l'arrêt du traitement,

inconstamment dose - dépendants,

favorisés par une insuffisance rénale ou la prise prolongée dans des indications particulières,

potentialisés par d'autres thérapeutiques comme la Théophilline, la caféine, les AINS, le métronidazole (78).

La tolérance générale des diverses fluoroquinolones est comparable (34) mais la fréquence des effets secondaires semble supérieure lors d'un traitement par pefloxacin.

2 - Manifestations ostéo-articulaires. 0,03 (36) à 1 %.

(41)(47)(79)(85)(101) et 7 % pour **LANOUX** (55).

- Arthralgies isolées ou myalgies isolées.

- Les arthromyalgies sont très fréquentes pour la pefloxacin (0,9 - 14 %) (34,74), beaucoup moins pour les autres fluoroquinolones. Le mécanisme incriminé est l'intense métabolisation hépatique de la pefloxacin qui génère plusieurs métabolites actifs circulants. Cette fluoroquinolone possède en effet un cycle piperazine qui subit chez l'homme un métabolisme hépatique plus intense aboutissant à la formation de plusieurs dérivés spécifiques circulants. A l'opposé, l'ofloxacin est caractérisée par un métabolisme hépatique peu important et l'absence de déméthylation du cycle piperazine. La toxicité cartilagineuse pourrait être due, non seulement aux molécules natives, mais également aux métabolites d'origine hépatique.

Ces effets secondaires ostéo-articulaires sont beaucoup plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte et surtout chez l'enfant de moins de vingt ans, en pleine croissance, où la seule indication des F.Q. est la mucoviscidose. Deux facteurs semblent favoriser l'apparition des arthropathies aux F.Q. :

- le premier est l'âge,
- le deuxième est le type de F.Q. utilisées : la P et la C sont les plus souvent incriminées, mais la fréquence semble moindre avec la C. Toutes les F.Q. peuvent donner des érosions cartilagineuses (80). En moyenne, les effets secondaires décrits sont de 15 % sous pefloxacin, allant jusqu'à 45 % dans la fourchette des 15 - 20 ans (42).

Les oligo ou polyarthralgies peuvent être fugaces ou accompagnées d'hydarthrose et d'impotence fonctionnelle réalisant un tableau d'arthrite vraie. Le liquide synovial ponctionné est d'allure mécanique, sans caractère inflammatoire. La biopsie synoviale montre parfois histologiquement, une synovite lymphocytaire chronique d'irritation (69). Celle-ci peut aussi être normale (69). Les radiographies des articulations atteintes sont normales. La scintigraphie peut être hyperfixante sur les articulations douloureuses (46). L'étude anatomo-pathologique permet de décrire des lésions de la couche intermédiaire du cartilage articulaire avec altération et parfois disparition des chondrocytes, des fissures du cartilage, une formation de bulles et de vésicules ou d'érosions (65). Il existe une hypertrophie et une éosinophilie des chondrocytes (69, 74).

On peut observer des zones de fibrillation du cartilage, des regroupements des chondrocytes en amas accompagnés des lésions chondrocytaires avec parfois un oedème de la substance interstitielle. La couche profonde du cartilage est respectée (74).

En microscopie électronique, certains chondrocytes sont le siège d'une nécrose parcellaire cytoplasmique avec des mitochondries d'aspect distendu et des vacuoles intracytoplasmiques (65).

Le point d'impact des F.Q. se situerait au niveau de la matrice cartilagineuse et/ou du chondrocyte. La pathogénie de cette toxicité est inconnue. Un phénomène immuno-allergique semble peu probable (69), le test de dégranulation des basophiles et le test de transformation lymphoblastique en présence de P. étant négatif (101). Les F.Q. semblent induire une stimulation de la production par les chondrocytes d'agents oxydants à potentiel chondrotoxique. Il pourrait s'agir d'une toxicité directe, sur les mitochondries des chondrocytes, suggérée par le mécanisme d'action antibactérien des F.Q.

On peut également évoquer une toxicité indirecte par l'intermédiaire d'une production de cytokines agissant sur le chondrocyte pour stimuler sa production de substances cytotoxiques. En effet, les F.Q. semblent capables de moduler la production de cytokines par les lymphocytes ou les monocytes. La C module *in vitro* les fonctions des lymphocytes en induisant une hyperproduction d'Interleukine 2 et en inhibant la production d'Interleukine 1 bêta (IL₁, bêta). Or, l'IL₁ favorise la destruction articulaire. Les F.Q. n'agissent donc probablement pas sur l'articulation par l'intermédiaire de l'IL₁ (44).

La cible de l'effet adverse des F.Q. semble donc être le chondrocyte immature. Les structures embryonnaires ne semblent pas sensibles à l'action des quinolones non métabolisées (65,80). De plus, une seule prise de médicament est capable d'entraîner des lésions articulaires (92).

In vitro, il existe une inhibition de la croissance et de la différenciation du cartilage embryonnaire dans un modèle expérimental chez la souris (74). Une toxicité dose-dépendante s'observe principalement chez le chien BEAGLE, chez les animaux jeunes en forte croissance et sur les grosses articulations portantes des membres. Le cartilage articulaire est le seul touché (65), sans atteinte des cartilages bronchique ou trachéal.

Une hémarthrose est parfois possible (74).

Chez l'animal, ces lésions ressemblent à des lésions d'arthrose et peuvent être réduites lors de la mise en décharge des grosses articulations et sont dose-dépendantes.

Quelques cas d'atteinte d'allure inflammatoire des petites articulations ont été décrits.

En général, les arthropathies sont régressives en moins de trois mois après l'arrêt de la F.Q. avec disparition des lésions cartilagineuses, mais persistance de cicatrices fibreuses (44, 69, 74).

Certaines atteintes articulaires nécessitent le recours à une infiltration intra-articulaire de corticoïdes (101). Les anomalies peuvent persister plus d'un an après l'arrêt du traitement (34).

C - CRITERES D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES AUX THERAPEUTIQUES (5)

Imputer c'est essayer, par le biais d'une méthode codée, d'apprécier le degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire.

La principale méthode utilisée en France pour imputer aux médicaments des effets inattendus a été publiée par **BEGAUD** sur une base de **DANGOUHALI** (5). Cette méthode obligatoire en France depuis 1984 est actuellement utilisée par tous les centres de pharmacovigilance français, avec des réactualisations quasi annuelles. Le principe fondamental toujours respecté est la méthode originelle qui distingue l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. L'échelle d'imputabilité de l'O.M.S. à quatre ou cinq degrés est différente de l'échelle de BEGAUD.

Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique et/ou paraclinique déterminé, et à l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament, pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou para-clinique donné. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament, pris par le malade. Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques.

Les données ressortant de l'analyse du cas sont appréciées à la lumière des connaissances générales pharmacologiques concernant l'évènement et le médicament.

L'imputabilité extrinsèque, indépendante de l'imputabilité intrinsèque ne concerne que les connaissances bibliographiques de l'effet éventuel d'un médicament et est cotée en quatre degrés :

- B₃ : l'effet est notoire, bien décrit dans la dernière édition d'au-moins un des quatre livres de référence en pharmacologie , dont le dictionnaire VIDAL.

- B₂ : effet non notoire de ce médicament, publié une ou deux fois, avec une sémiologie relativement différente ou seulement rapporté à un médicament très voisin ou données purement expérimentales.

- B₁ : effet non décrit conformément aux définitions de B₃ ou B₂.

- B₀ : effet paraissant tout à fait nouveau sans aucune publication après une recherche exhaustive incluant les banques de données bibliographiques.

Les critères chronologiques

Ils concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament.

- Administration du médicament.

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être :

- très suggestif,
- incompatible,
- compatible.

- L'arrêt du médicament.

L'évolution de l'effet inattendu ou toxique présumé après l'arrêt du médicament peut être :

- suggestive avec régression de l'évènement après simple arrêt du médicament.
- non concluante avec régression spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ce trouble, ou évolution inconnue.
- non suggestive : absence de régression des troubles de type réversible à l'arrêt du médicament ou régression complète sans l'arrêt du médicament.

- La réadministration du médicament (R).

- R (+) : positive. L'évènement récidive quand le médicament est réadministré ou il existe une aggravation d'une lésion initialement partielle qui devient irréversible..

- R (-) : négative. L'évènement ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré.

- R (0) : non faite ou absence de réadministration évaluable.

Les résultats de la combinaison de ces trois critères "chronologiques" constituent une imputation chronologique - ou score chronologique - intermédiaire avec quatre résultats possibles : TABLEAU N° III.

C₃ : chronologie vraisemblable

C₂ : plausible

C₁ : douteuse

C₀ : incompatible.

Les critères sémiologiques.

Ils concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

- La sémiologie peut être :
 - évocatrice, cliniquement ou grâce aux examens paracliniques, du rôle de ce médicament ou évoquer d'autres éventualités sémiologiques.
 - Les facteurs favorisants peuvent être connus et bien validés.
 - Une autre explication, non médicamenteuse, peut être absente après un bilan approprié ou possible, car non recherchée ou présente.
 - Les examens complémentaires spécifiques fiables en faveur d'un rôle causal du médicament dans la survenue de cet évènement ont trois possibilités :

L(+): positif

L(-): négatif

L(0): non disponible.

En pratique, il y a très peu de cas où il existe un examen complémentaire fiable.

Cette seconde table de décision (TABLEAU N° IV) regroupe les quatre critères sémiologiques constituant une imputation intermédiaire dite "sémiologique" avec trois résultats possibles :

S₃ : sémiologie vraisemblable,

S₂ : plausible,

S₁ : douteuse.

Le score d'imputabilité intrinsèque (I) sera alors obtenu grâce au résultat des deux tables de décision précédentes (C et S) qui servent d'entrée à une troisième table finale (TABLEAU N° V). Cinq scores sont alors possibles allant de I₀ à I₄.

I₄ : très vraisemblable

I₃ : vraisemblable

I₂ : plausible

I₁ : douteuse

I₀ : paraissant exclu

TABEAU III – Table de décision combinant les critères chronologiques (C).
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						incompatible
	très suggestif			compatible			
ARRÊT du médicament	RÉADMINISTRATION du médicament (R)						
	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

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

TABEAU IV – Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SEMILOGIE (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
AUTRE EXPLICATION NON MEDICAMENTEUSE	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎
absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

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.

TABEAU V – Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).
Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II.

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

D - CONTRE-INDICATIONS.

Il existe peu de contre-indications à l'utilisation des F.Q. (VIDAL 1996) :

- hypersensibilité connue à un des produits de la famille des quinolones,
- enfant jusqu'à la fin de la période de croissance,
- grossesse et allaitement,
- épilepsie (O),
- déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase (O,P,S),
- antécédents de tendinopathie lors de la prise d'une fluoroquinolone.

Des mises en garde sont effectuées sur certaines F.Q. comme par exemple la S et l'allongement de l'espace QT.

E - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES. (VIDAL 1996)

Ces associations avec les F.Q. nécessitent des précautions d'emploi :

- Avec la Théophylline :

augmentation de la théophyllinémie avec un risque de surdosage en théophylline par diminution du catabolisme hépatique, sauf avec l'O.

- Avec la warfarine :

des cas isolés d'hypothrombinémie ont été décrits par diminution du catabolisme hépatique de la warfarine.

- Avec la caféine :

la diminution du catabolisme hépatique de la caféine engendre une augmentation des taux sanguins de ce produit.

- Avec les AINS :

selon certaines études chez l'animal, l'association de fortes doses de quinolones et d'AINS peut provoquer des convulsions et des états d'excitation par l'intermédiaire d'une interaction avec les récepteurs GABA (Acide Gamma amino-butérique).

- Les sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium

Ils diminuent l'absorption digestive de la norfloxacin, de l'ofloxacin, de la péfloxacin.

- Le sucralfate.

Il doit être administré à distance de la norfloxacin pour les mêmes raisons.

- Ciclosporine :

une augmentation des concentrations sériques de la ciclosporine a été signalée lors de la prise concomitante de norfloxacin.

- Digoxine :

la sparfloxacin peut augmenter la digoxinémie.

Fer :

diminution de la biodisponibilité des F.Q. par chélation et par un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif. Il est recommandé de prendre les sels de fer plus de deux heures après les fluoroquinolones.

- Héparine :

il existe une incompatibilité dans la même perfusion, avec un risque de précipitation (0).

- Pour la Sparfloxacine, en raison de l'augmentation de l'espace QT observée sous traitement, l'association aux médicaments connus pour allonger l'espace QT est déconseillée : l'amiodarone - antihistaminiques - érythromycine - anti-arythmiques de classe I et III, bepridil, anti-dépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques et phénothiaziques.

- Cimétidine : les patients traités simultanément avec de la pefloxacin et de la cimétidine doivent voir leur dose de pefloxacin ajustée car la demi-vie de ce médicament augmente par diminution de sa clairance.

- Rifampicine : celle-ci étant inducteur enzymatique, l'administration concomitante de F.Q. engendre une diminution des concentrations sériques des F.Q.. Aucune documentation actuelle chez l'homme n'a été retrouvée (36).

Pour toutes les F.Q. un antagonisme a été décrit in vitro avec la nitrofuradantine.

F - LES INDICATIONS EN FRANCE TABLEAU N° VI d'après le VIDAL 1996

Elles procèdent de l'activité anti-bactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques des F.Q.. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles ont donné lieu ces médicaments et de leur place dans l'éventail des produits anti-bactériens actuellement disponibles. Le tableau VI nous donne les principales indications des F.Q. en ambulatoire et en hospitalier.

EN AMBULATOIRE	C	O	P	Z	E	N	L
Urétrite gonococcique chez l'homme	*	*	*		*	*	
Infection urinaire basse et haute	*	*	*	*	*	*	*
				basse	basse	basse	basse
prostatite	*	*			*	*	
Infection intestinale	*						
Relais des infections ostéo-articulaires	*	*	*				
Infection bronchique chez les sujets à risques	*	*		*			
Infection ORL (sinusite et otite chronique ou maligne).	*	*		*			
Mucoviscidose	*						
Infection gynécologique haute	*						
EN SECTEUR HOSPITALIER	C	O	P	Z			
Septicémie	*	*	*				
Endocardite			*				
Infection méningée			*				
Infection respiratoire	*	*	*	*			
Infection ORL	*	*	*	*			
Infection rénale et urinaire	*	*	*				
Infection pelvienne et gynécologique	*	*	*				
Infection osseuse et articulaire	*	*	*				
Infection hépato-biliaire	*	*					
Infection cutanée	*	*					

TABLEAU N° VI

G - POSOLOGIES COURANTE (TABLEAU N° VII)

La péfloxacine à métabolisme hépatique non négligeable, nécessite non seulement une adaptation posologique à 8 mg/kg/jour, mais aussi un espacement de son administration lors d'une insuffisance hépatique.

Dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère, la règle est, en général, d'espacer les doses sauf pour la C où la diminution de la posologie est nécessaire.

Chez la personne âgée sans insuffisance rénale ou hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter les doses.

Le tableau VII indique les principales modifications de posologie |
les F.Q. .

TABLEAU N° VII : Posologies et modes d'administration (d'après le Vidal 1996)

VIDAL 1996	Posologie par prise (mg)	Rythme d'administration	Adaptation des doses chez l'insuffisant		Quantité de produit dialysable	Prix du traitement journalier en francs
			rénal	hépatique		
Enoxacine	200	12 H	Diminution du rythme d'administration	Non	3 %	11,60 à 23,20
Ciprofloxacine	Per os / IV 500 à 750 Monodose 500	12 H -	Diminution de la posologie si la clairance < 20 ml/mn	Diminution de la posologie	23 %	Per os 17,25 à 32,05 I.V. 163,10 Monodose 38,10
Ofloxacine	200	12 H	Diminution du rythme d'administration des doses	Non	23 %	Per os 29,28 I.V. 154,18
Péfloxacine	400 Monodose 800	12 H -	Non	8 mg / kg et diminution du rythme d'administration	23 %	Per os 47,64 I.V. 140,90 Monodose 113,40
Sparfloxacine	400 à J1 puis 200	24 H	Diminution du rythme d'administration	Non	-	73,80 puis 36,90
Rosoxacine	Monodose 300 Autres: 150	- 12 H	Potentialisation d'un éventuel effet indésirable		-	39,60
Loméfloxacine	400	24 H	Non	Non	3 %	36,30
Norfloxacine	400	12 H	Non jusqu'à une clairance de 30ml/mn	Non	-	12,10

III - LES TENDONS

A- LES TENDONS EN GENERAL.

Les tendons assurent la transmission aux structures osseuses de la tension développée par les muscles ou dans quelques cas, s'associent aux ligaments péri-articulaires, afin d'assurer une cohésion entre certains segments osseux.

L'extrémité d'un tendon s'insère sur l'os grâce aux fibres de Sharpey (faisceaux de collagène) qui fixent le périoste en place. Elles sont en continuité avec le tendon et sont souvent enfouies dans le cartilage fibreux au point d'insertion.

Les fibres de Sharpey sont incorporées par les ostéoblastes dans la substance fondamentale osseuse minéralisée au cours de l'ossification endo-conjonctive du périoste, les points d'ancrage migrant lors de la croissance et le développement de l'os.

Les tendons transmettent les forces d'origine musculaire grâce à trois propriétés : une faible extensibilité, une résistance mécanique élevée et des possibilités de glissement.

Leur situation, souvent très superficielle et leur sollicitation permanente, expliquent la richesse de leur pathologie.

Au niveau de la jonction tendon - muscle, les fibres de collagène s'intègrent dans le réseau de microfibrilles issues de la membrane basale du sarcolemme.

B - LE TENDON D'ACHILLE.

Le tendon d'Achille , terminaison du triceps sural, résulte de la réunion des tendons du soléaire et des jumeaux (86) (SCHEMA N° 2) :

- les fibres musculaires des jumeaux, muscles bi-articulaires les plus superficiels du mollet, s'étendant des condyles fémoraux au calcanéum, se terminent sur la face postérieure d'une lame tendineuse, double dans sa portion supérieure, puis unique,
- les fibres musculaires du soléaire, muscle mono-articulaire constituant le plan profond du triceps, se terminant sur la face antérieure d'une lame aponévrotique.

Les deux lames s'unissent pour former le tendon d'Achille. Il descend ensuite verticalement en se rétrécissant en arrière des muscles du plan profond et en arrière de l'articulation tibiotarsienne au niveau de laquelle sa largeur est minimale et sa fragilité maximale. Il s'élargit ensuite pour s'insérer sur la moitié inférieure de la face postérieure du calcanéum.

La surface d'insertion rugueuse est étroite en haut et large en bas. Elle se subdivise en trois parties :

- une partie supérieure formée d'une surface lisse répondant à une bourse séreuse séparant le calcanéum et le T.A.,
- une partie moyenne représentée par une surface rugueuse qui donne insertion au T.A. et au muscle plantaire grêle,
- une partie inférieure oblique en bas et en avant, présentant des stries verticales où s'attachent les fibres superficielles du T.A.

Ces fibres superficielles se prolongent jusqu'à l'aponévrose plantaire superficielle pour former le système suro-achilléo-calcanéoplantaire, véritable unité anatomique et fonctionnelle de la propulsion, la suspension, le soutènement et l'adhérence au sol.

Plusieurs bourses séreuses sont annexées au tendon, une bourse séreuse rétro-calcanéenne qui le sépare de la face postérieure du calcanéum et en arrière du T.A., les bourses de Bovis entre l'aponévrose superficielle et la peau.

Le tendon possède des annexes lui permettant de coulisser :

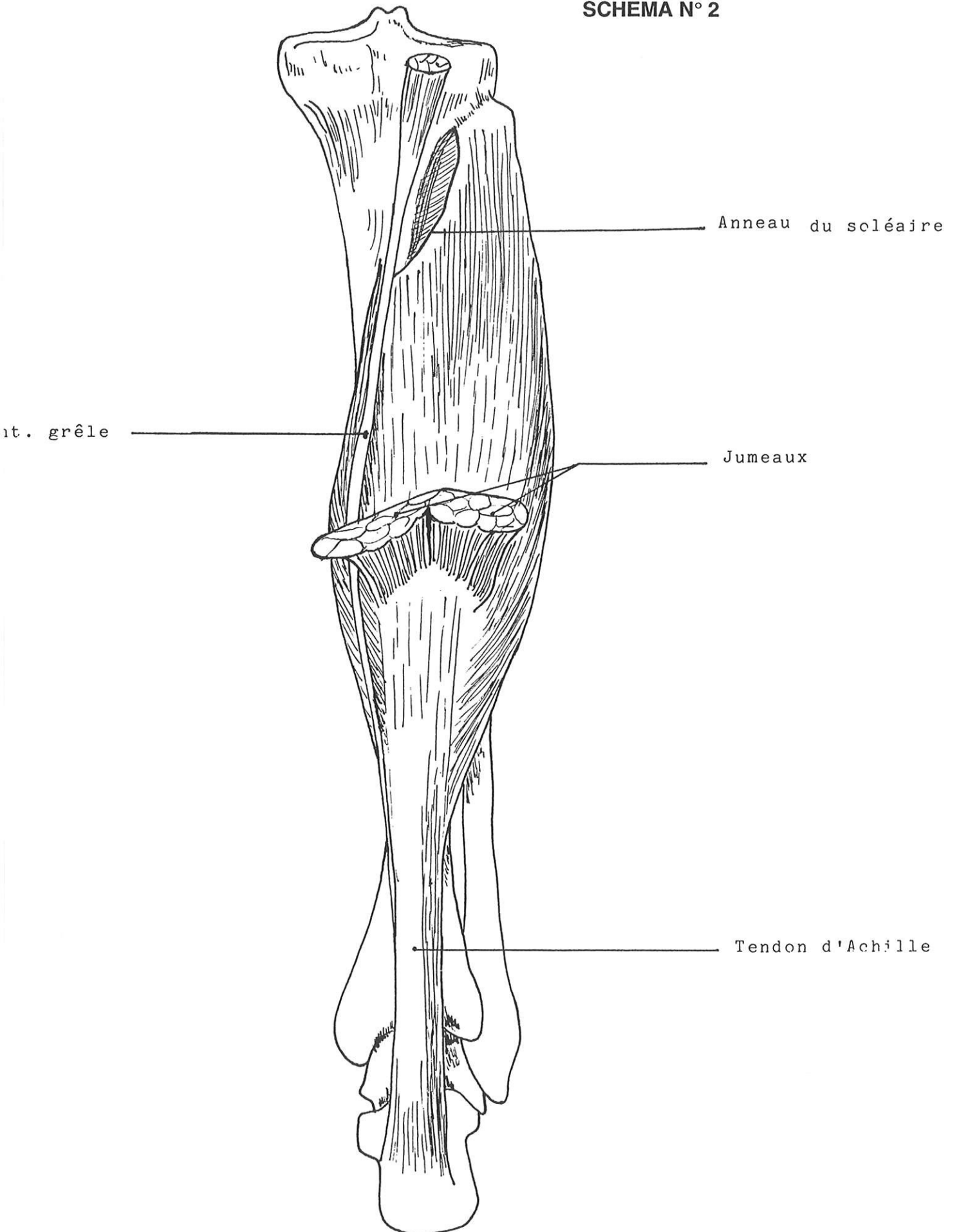
- le paratendon : couche de tissu conjonctif de structure lamellaire, riche en fibres clastiques, qui entoure le tendon lorsqu'il chemine dans un espace large. Il possède sa propre vascularisation.

- des gaines fibreuses, poulies de réflexion, gaines synoviales qui protègent le tendon et l'entourent parfois totalement lors des passages étroits et les zones de frottement, de changement de direction. La gaine synoviale constitue entre son feuillet pariétal et son feuillet viscéral, une cavité close, ne contenant que quelques gouttes d'un liquide comparable au liquide articulaire.

- des bourses séreuses : elles s'appliquent sur l'une des faces du tendon à la différence des gaines synoviales

Ce tendon est le plus volumineux et le plus puissant de l'organisme (longueur 6 cm environ, largeur : 12 mm à 15 mm ; épaisseur 5 à 6 mm).

SCHEMA N° 2



@ Vascularisation (54)

Le tendon d'Achille est mal vascularisé surtout à sa partie moyenne (2 à 6 cm de son insertion sur le calcanéum). C'est la partie la plus fragile, donc où l'on retrouve le plus de ruptures du tendon d'Achille.

Les artères se divisent alors en deux groupes

---> les artères périphériques qui donnent des branches s'épanouissant sur le péritendon. Ces artères forment un réseau vertical avec de nombreuses anastomoses transversales qui prédominent à la face antérieure des tendons. Les principaux vaisseaux se trouvent dans le péritendon.

---> les artères d'extrémité :

@ A la jonction tendino-musculaire, le tendon est vascularisé par les derniers vaisseaux musculaires, sur quelques millimètres.

@ A la jonction tendino-osseuse, il bénéficie sur quelques millimètres des derniers vaisseaux périostés.

@ Innervation

Il reçoit une double innervation par le nerf saphène externe qui émet un rameau achilléen à 3 cm au-dessus de la pointe de la malléole externe et le nerf tibial postérieur (rameau sus malléolaire innervant aussi les téguments des faces postérieure et interne du cou de pied).

De plus, le tendon possède un certain nombre de récepteurs nerveux sensibles à la tension, à l'étirement (organes de GOLGI) et à la pression (corpuscules de Golgi-Mazzoni).

Certaines terminaisons nerveuses libres de fibres de type IV auraient de plus un rôle vasomoteur.

C- ANATOMIE DESCRIPTIVE.

1) Embryologie

L'ensemble du squelette et de l'appareil locomoteur va se constituer à partir d'éléments issus du troisième feuillet : le chordomésoblaste.

A la fin de la quatrième semaine, le somite se différencie en plusieurs contingents cellulaires :

/→ les cellules de la région médio-ventrale prennent un aspect polymorphe et entrent en contact les unes avec les autres, constituant le sclérotome.

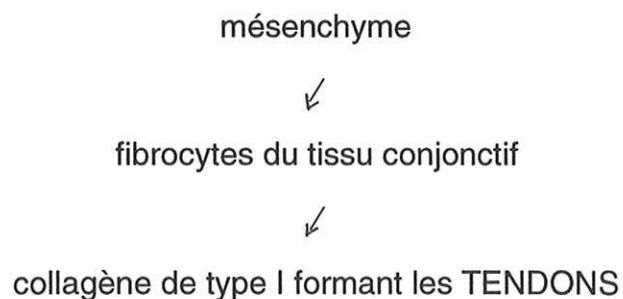
Le tissu ainsi constitué est du tissu conjonctif jeune. Ces cellules pourront se différencier en plusieurs types cellulaires : les fibroblastes, les chondroblastes et les ostéoblastes, et migrer vers la région axiale.

/→ Le reste du somite constitue sur place le dermomyotome où l'on peut distinguer deux zones séparées par le myocèle :

@ zone interne prenant un aspect fusiforme = myotome formé par les myoblastes,

@ zone externe sous épiblastique dont les cellules deviennent mésenchymateuses, le dermatome qui formera le tissu musculaire sous cutané.

L'évolution des bourgeons des membres s'effectue vers la sixième semaine de vie embryonnaire.



Tous les tendons sont donc de même origine embryologique.

2) Histologie (90).

Le tendon d'Achille est entouré de la profondeur à la superficie par un péri-tendon, un paratendon constitué de deux feuillets séparés par une cavité virtuelle contenant un liquide comparable au liquide synovial, et enfin une gaine aponévrotique formée par un dédoublement de l'aponévrose jambière. Le liquide possède trois fonctions : il facilite le glissement, a un rôle trophique et une fonction protectrice grâce à des amas histiocytaires.

Le tendon lui-même est un tissu conjonctif dense uni tendu orienté, comme les ligaments, dont le rôle de soutien est mécanique. Il est caractérisé par leur richesse en fibres et la présence de peu d'autres variétés de cellules et peu de substance fondamentale.

Le tissu a alors une organisation interne précise. Les fibres de collagène sont arrangées parallèlement en faisceaux serrés contenant très peu de substance fondamentale et relativement peu de cellules qui sont représentées par des fibroblastes d'aspect particulier. Ces faisceaux sont dits "faisceaux primaires" et sont groupés en "faisceaux secondaires", à l'intérieur desquels se trouvent de fines travées de tissu conjonctif lâche contenant quelques vaisseaux sanguins et filets nerveux. Le tendon est entouré d'une gaine de tissu conjonctif lâche, d'où partent les travées, circonscrivant les faisceaux secondaires.

La structure de base est le faisceau de premier ordre composé de trois éléments décelables en microscopie optique :

* Les fibres collagènes sont elles-mêmes formées d'un assemblage bout à bout et côte à côte de tropo-collagène synthétisés et excrétés sous forme globulaire par les fibroblastes (les acide-aminés alors produits sont la glycine et l'hydroxyproline).

En microscopie électronique, les fibres de collagène formant le tendon ont un diamètre de 200 à 1 000 angström avec une striation transversale due à l'alternance de bandes sombres et claires selon une période de 640 angström. Leur diamètre

augmente avec l'âge pour atteindre à l'âge adulte de 180 à 1 660 angström. Le collagène est constitué alors par trois chaînes peptidiques, ou chaînes alpha, qui s'enroulent en hélice. Ces fibres élémentaires, jamais anastomosées, ont une longueur indéterminée et se groupent en faisceaux plus ou moins ondulés. Lorsque ces faisceaux sont volumineux, ils sont visibles en microscopie optique après certains colorants. Ils apparaissent alors sous une couleur jaune à la coloration au safran, et sous une couleur verte ou bleue lors de la coloration trichrome.

* Les fibroblastes, deuxième constituant du tendon, moins nombreux mais tout aussi essentiels, se distinguent par leur forme fusiforme ou étoilée avec de longs prolongements cytoplasmiques.

Ils séparent les fascicules et constituent l'endotendon. Ils synthétisent le collagène qu'ils excrètent dans le milieu extra-cellulaire, ainsi que les protéoglycanes (dermatane sulfate et chondroïtine 4 et 5 sulfate) peu abondantes, quelques glycoprotéines de structure et de rares fibres élastiques.

En microscopie optique, leur cytoplasme est peu visible et leur seul noyau, ovoïde, allongé avec un ou deux nucléoles est bien visible.

En microscopie électronique, on retrouve en abondance les organites impliqués dans la synthèse des protéines, à type de ribosomes, reticulum endoplasmique granulaire et appareils de GOLGI.

La composition du tendon se modifie avec le temps, avec l'âge, car le calibre des fibres collagène augmente tandis que la taille des fibroblastes, le nombre de leur organe de synthèse et leurs organites de synthèse diminuent.

Dans ce tendon vertical, les fibres ne sont pas rectilignes mais enroulées en spirales.

Les deux contingents de fibres, issus des deux muscles s'opposent sur plusieurs points : localisation de l'insertion, longueur de la course de contraction, type de contraction - lente pour le muscle soléaire et rapide pour les jumeaux -. Ils restent individualisables, même dans le corps du tendon (90)

* Le troisième constituant sont les fibres élastiques rares, colorées par l'orcéïne, discontinues, disposées entre les fibres de collagène et parallèles à elles.

Si un tendon endommagé ou sectionné reçoit des soins chirurgicaux appropriés, il se réparera grâce à l'activité des fibroblastes. Malheureusement, la pauvreté de la vascularisation de ces tendons rend leur guérison très lente.

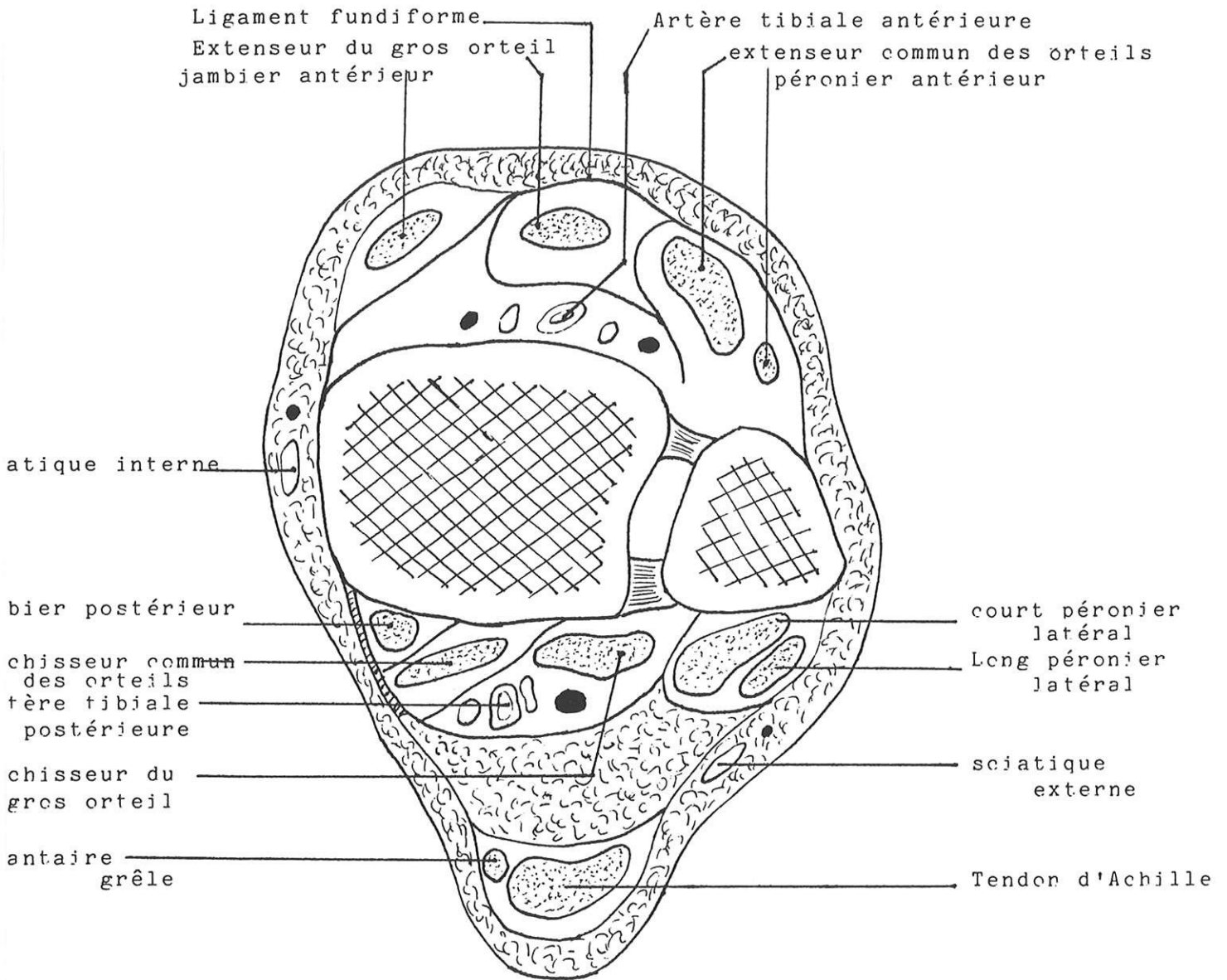
3) Les rapports anatomiques du tendon d'Achille. (86).

Le muscle plantaire grêle, petit muscle atrophié, mais très long, chemine entre le soléaire et les jumeaux. Il croise progressivement l'axe de la jambe pour se placer au bord interne du tendon d'Achille et se terminer avec lui.

Afin de mieux se situer lors de l'échographie du tendon d'Achille, nous pouvons voir sur la figure N° 3, que le tendon d'Achille est situé sur le plan le plus superficiel séparé du fléchisseur propre du gros orteil (plan profond) par un espace cellulo-graisseux, appelé triangle de KAGER.

- Le plan profond est occupé au niveau de l'articulation tibio-péronière inférieure en allant du dedans au-dehors par 3 muscles principaux - SCHEMA N° 3.

SCHEMA N° 3



- **Le jambier postérieur** très interne, qui va contourner le bord postérieur de la malléole interne, pour s'attacher sur le tubercule du scaphoïde et par des expansions sur la face inférieure des cunéiformes, du cuboïde et de l'extrémité postérieure des 2ème, 3ème et 4ème métatarsiens.

- **Le fléchisseur commun des orteils**

Son tendon contourne la face postérieure de la malléole interne, puis passe dans le canal calcanéen et il se divise ensuite en quatre tendons destinés aux quatre derniers orteils, se fixant à la base de la troisième phalange de ces orteils.

- **Long fléchisseur propre du gros orteil**

Son tendon glisse dans la gouttière de la face postérieure du tibia et dans celle de l'astragale, puis se réfléchit en bas et en avant dans la gouttière calcanéenne. Il se fixe sur la deuxième phalange du gros orteil après avoir traversé la région plantaire.

- La loge externe de la jambe est occupée par les muscles long péronier latéral et court péronier latéral.

- **Le long péronier latéral** est un muscle très long. Son tendon contourne la malléole externe, croise le bord externe du pied, puis traverse la plante pour se fixer sur l'extrémité postérieure du premier métatarsien.

- **Le court péronier latéral** est recouvert par le long péronier latéral. Son tendon se réfléchit avec celui du long péronier latéral, puis sous la malléole externe, à la face externe du calcanéum, passe au-dessus du tubercule des péroniers. Il se fixe sur l'apophyse du cinquième métatarsien.

4) Anatomie fonctionnelle.

Le tendon d'Achille est le plus volumineux et le plus puissant de l'organisme. Sa structure spiralée lui permet de subir des forces de traction de l'ordre de 300 kilogrammes.

Le tendon est un organe viscoélastique qui subit des contraintes essentiellement en traction. Il peut subir un allongement de 7 à 15 % de sa longueur au repos. Le seuil d'apparition d'une lésion tendineuse est de 10 kg par unité de surface d'1 mm².

Ces propriétés varient avec l'âge. La résistance à la traction double entre dix et trente ans et l'allongement à la rupture diminue parallèlement de 15 %. Cette rigidification se maintient jusqu'à 50 ans, puis diminue pour devenir moins élastique et moins résistante (90).

Ces variations de propriétés avec l'âge de ce vieillissement du tendon sont liées à la diminution de la quantité de protéoglycanes et du contenu hydrique, et à la variation quantitative et qualitative des fibres avec l'âge.

Le tendon d'Achille, de par sa faible section, constitue la zone de fragilité préférentielle du système suro-achilléo-calcanéo-plantaire, véritable chaîne anatomique et fonctionnelle de la marche au sens large et du saut. Placé en série dans cette chaîne entre l'éventail sural, en haut, et l'éventail plantaire, en bas, le tendon d'Achille sert de zone de transmission entre le puissant appareil contractile formé par les jumeaux et le solide système musculo-aponévrotique de la plante du pied. L'excès de tension active (impulsion brutale) ou passive (étirement brusque) ou l'association des deux (démarrage cheville en flexion dorsale) pourront être à l'origine d'une rupture franche des T.A. (la force nécessaire de rupture serait de 400 kg).

La continuité du T.A. avec l'aponévrose plantaire et l'interposition du calcanéum permettent d'assurer une axation permanente et stable du triceps sural, indispensable à l'équilibre de l'arrière-pied et d'offrir un relais adapté sur le plan mécanique à des contraintes considérables.

Il étend avec force le pied sur la jambe. De plus, il le porte en adduction et rotation interne. Sa contracture provoque l'attitude dite en équin. Quant au rôle fonctionnel extenseur du muscle plantaire grêle, il est insignifiant. Dans le rôle d'extenseur du pied sur la jambe, le tendon d'Achille n'agit pas isolément. Le long fléchisseur propre du gros orteil est un muscle puissant qui permet la flexion de la deuxième phalange sur la première du gros orteil et de l'orteil sur le métatarsien. Il peut aussi étendre le pied sur la jambe, ce qui le rend indispensable aux danseuses classiques sur pointes.

Ce muscle puissant est relayé dans son action par le long fléchisseur commun des orteils.

Des autres muscles de la loge postérieure de la jambe et de la loge externe de la jambe, seul le muscle long péronier latéral étend le pied sur la jambe (ses autres fonctions étant de tourner le pied en-dehors et en adduction ainsi que de maintenir la concavité de la voûte plantaire).

Il est à noter que le soléaire se contracte seul quand la jambe est fléchie sur la cuisse pour soulever le talon (station accroupie).

IV - LES TENDINITES

Le terme de tendinopathie semble plus approprié, car il permet d'évoquer l'atteinte des différents éléments anatomiques.

LE CORPS DU TENDON

Il est le siège d'une tendinite simple ou nodulaire, localisée ou diffuse, avec parfois des ruptures de fibres de collagène. Elle s'observe préférentiellement dans la goutte, la chondrocalcinose, suite à de longues marches ou de grandes activités sportives et l'hypercholestérolémie essentielle dans sa forme homo ou hétérozygote.

- **LES GAINES** péri ou juxta tendineuses. Lors d'une inflammation, le tableau clinique correspond à une péri-tendinite et/ou une téno-synovite avec oedème et crépitation.

LES BOURSES SEREUSES

Leur inflammation est à l'origine des bursites ou tendino-bursites rétro ou pré-achilléennes.

La bursite rétro-achilléenne avec tuméfaction sous cutanée de la face postérieure du talon s'observe préférentiellement chez la femme. Elle est surtout due au frottement de la chaussure et est favorisée par une saillie excessive du calcaneum (pied de HAGLUND).

La tendino-bursite pré-achilléenne s'observe essentiellement dans la spondylarthrite ankylosante, le syndrome de REITER, le rhumatisme psoriasique et rarement dans la polyarthrite rhumatoïde. Celle-ci engendre parfois une érosion postéro-supérieure du calcaneum.

A - SIGNES CLINIQUES.

1 - L'INTERROGATOIRE.

Le symptôme essentiel est la douleur postérieure du tiers postéro-inférieur de la jambe. Il sera essentiel d'en déterminer le siège : le tiers supérieur du tendon, zone d'insertion des fibres musculaires, le corps du tendon , où la zone d'insertion tendineuse sur le calcanéum.

Les circonstances de survenue devront être précisées : activité sportive, prise de médicaments, antécédents médicaux et chirurgicaux pouvant favoriser une tendinopathie. Le contexte psychologique prend aussi une part importante.

2 - L'EXAMEN CLINIQUE (16,90).

Un examen podoscopique avec statique des membres inférieurs, en particulier des pieds, est nécessaire afin d'étudier la bio-mécanique achilléenne. Cet examen est bilatéral et comparatif à la recherche d'une augmentation globale ou localisée du volume achilléen, mais surtout la recherche de la triade douloureuse typique :

- douleur à la contraction isométrique, en appui monopodal et unipodal,
- douleur à l'étirement doux,

soit le sujet en décubitus dorsal en sollicitant les fibres internes si le talon est en valgus, soit les fibres externes si le talon est en varus,

soit le sujet effectuant une fente en station debout ou un test d'accroupissement, talons au sol,

- la douleur à la palpation :

- elle est effectuée sur un sujet en décubitus ventral, les pieds en-dehors de la table d'examen. Elle s'effectue selon trois directions en appréciant le volume du tendon.

L'existence d'une tuméfaction allongée faisant corps avec le tendon correspond à une tendinite nodulaire. Une tuméfaction semblant distincte du corps du tendon, avec impression de fluctuation, voire de crépitation lors de sa mobilisation correspond à une péri-tendinite ou à une téno-synovite. La perception d'un gonflement à la partie basse du tendon, soit en avant, soit en arrière traduit une bursite pré ou rétro-achilléenne.

Ces tendinites achilléennes peuvent aboutir à la **rupture du tendon d'Achille**. En effet, de part son faible diamètre, il constitue la zone de fragilité préférentielle du système suro-achilléo-calcanéo-plantaire.

Des critères spécifiques, étiologiques, fonctionnels et d'examen peuvent amener à ce diagnostic.

La zone de rupture est à la partie moyenne du tendon. Celle-ci est non seulement la moins vascularisée, mais aussi de plus petite section.

- Terrain : deux formes actuelles se profilent :

/→ l'homme ou la femme sportifs, d'âge moyen 35 ans, pratiquant un sport d'impulsion et de "démarrage",

/→ l'homme ou la femme ayant pris des fluoroquinolones ayant, ou non souffert auparavant d'une tendinopathie achilléenne.

- Possibilité ou non d'un traumatisme indirect ou direct.

- Douleur vive, brutale, avec parfois chute lors des ruptures complètes. Elle est rapidement régressive.

- Parfois, perception d'un craquement ou d'un claquement.

- Impotence fonctionnelle totale immédiate, mais régressive qui laisse place à une gêne fonctionnelle modérée permettant l'appui sur le membre inférieur concerné.

- Marche possible à plat avec perte du demi-pas postérieur, mais marche sur la pointe des pieds impossible,

- A la palpation, on peut percevoir précocement une encoche le long du tendon d'Achille majorée par la flexion plantaire résistée à l'endroit de la rupture.

- Secondairement, le relief du tendon d'Achille est masqué par l'oedème et l'hématome.

- Cliniquement : l'élévation sur la pointe du pied en appui unipodal est impossible en cas de rupture complète ou très difficile si la rupture est partielle. Cet examen contraste avec, en décharge, une flexion plantaire active contre-résistance, possible mais une perte de force par rapport au côté opposé.

- Augmentation de la dorsiflexion passive du pied avec apparition du signe de BRUNET - en procubitus, le pied tombe à la verticale par absence du tonus du triceps - et du signe de THOMPSON-CAMPBELL : la pression latéro-latérale du mollet sur un sujet en procubitus, pieds en-dehors du plan de la table d'examen, ne provoque plus de flexion plantaire.

Les péri-tendinites constituent à elles seules une entité clinique, ou peuvent être associées aux tendinites.

Elles correspondent, nous l'avons vu, à une inflammation de la gaine du tendon. Elles sont constituées d'un oedème du muscle et du péri-tendon, accompagné de dépôts de fibrine à l'intérieur de la gaine et résultant d'une perturbation circulatoire due, soit à une fatigue excessive, soit à un traumatisme de la jonction musculo-tendineuse, soit, nous le verrons, à une agression thérapeutique.

La forme aiguë se caractérise par :

- des douleurs au dérouillage,
- des crépitations audibles ou palpables lors des tentatives de coulissage du tendon dans sa gaine,
- un oedème diffus de toute la région associé à une douleur provoquée à la palpation du tendon au niveau de son tiers moyen ou sur toute sa hauteur.

Le diagnostic est essentiellement échographique.

B - FACTEURS DE RISQUE

à rechercher devant une tendinite ou rupture tendineuse.

Devant toute tendinite, même liée à la prise des F.Q., certains facteurs doivent être dépistés et corrigés, afin d'éviter toute récurrence et d'entreprendre une thérapeutique efficace.

- chez un sportif : un défaut d'échauffement, une modification de l'entraînement et de la compétition, des problèmes de matériel sportif ou de terrain, des fautes dans des techniques de jeu.

- chez un non sportif, mais aussi chez le sportif :

- les troubles statiques prédisposants, comme le pied creux, plat ou le genu valgum, inégalité des membres inférieurs,

- l'insuffisance nette d'apport hydrique,

- l'hyperuricémie et la goutte,

- l'inattention dans les gestes des membres inférieurs,

- l'erreur de régime alimentaire,

- l'injection locale de corticoïdes,

- toutes les enthésiopathies faisant en fait partie des diagnostics différentiels,

- la chondrocalcinose et la maladie à hydroxyapatite.

C- DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS D'UNE TENDINOPATHIE D'ACHILLE.

Dans notre travail, il convient de parler dans le cadre des diagnostics différentiels, des enthésiopathies.

Bien qu'il ne soit pas encore décrit d'atteintes par les F.Q., les enthèses sont parfois extrêmement douloureuses, allant jusqu'à mimer une tendinite ou une ténosynovite.

Les enthésiopathies sont une inflammation de l'insertion du tendon sur l'os - le calcanéum pour le T.A.- Son diagnostic clinique, étayé par la radiographie standard et l'échographie, fera rechercher :

- une cause inflammatoire : spondylarthropathies dont la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le syndrome de Fiessinger Leroy Reiter,
- une étiologie métabolique (goutte, chondrocalcinose, rhumatisme à apatites, acromégalie, ochronose, polychondrite atrophiante, hémodialyse chronique, ostéomalacie vitamino-résistante)
- une étiologie mécanique : hyperostose vertébrale, talalgie commune plantaire, rupture de l'aponévrose plantaire. Quelques causes iatrogènes ont été rapportées comme l'intoxication fluorée ou aux dérivés synthétiques de la vitamine A.

Outre les enthésiopathies, les douleurs de la partie inférieure du T.A. feront rechercher, avant de proposer le diagnostic de tendinite, même dans le contexte de prise de F.Q. :

- une maladie de Haglund,
- un syndrome de la queue de l'astragale,
- une maladie de Sever ou ostéochondrose de croissance (apophysite de croissance),
- une fracture de fatigue du calcanéum,
- une tumeur bénigne du calcanéum : ostéome ostéoïde, ostéoblastome, ostéochondrome,
- une tumeur maligne du calcanéum,
- une ostéite du calcanéum.

Lors de douleurs sur toute la hauteur du T.A. :

- une sciatique S1 tronquée,
- une fracture de contrainte du tibia,
- un syndrome des loges,
- une spondylarthropathie,
- une syndrome canalaire du nerf saphène externe.

Lors des douleurs de la partie supérieure du T.A. :

- une lésion musculaire des muscles du triceps sural,
- une désinsertion du jumeau interne,
- une rupture ou désinsertion du plantaire grêle,
- une phlébite surale.

Lors de douleurs à la partie moyenne du T.A. :

- un syndrome de la loge postérieure.

D- DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

Le diagnostic des tendinopathies et des ruptures tendineuses du tendon d'Achille est surtout clinique, mais peut parfois faire appel à des techniques d'imagerie médicale pour confirmer et faire le bilan exact des lésions.

1) Imagerie traditionnelle.

Les radiographies des deux chevilles de face et de profil, sont nécessaires lors des tendinopathies récidivantes. On recherche les anomalies du calcanéum (hypertrophie de la tubérosité postéro-supérieure : calcanéum de Haglund), ou des calcifications isolées. On recherchera une lésion osseuse en particulier de la partie postérieure de l'astragale et on vérifiera l'intégrité du triangle de KAGER.

La Xérorgraphie peut être normale dans les tendinites simples, ou bien objectiver, par rapport au côté opposé, un épaissement du T.A. et des limites floues. En cas de rupture du T.A., la xérorgraphie peut montrer la solution de continuité du tendon et une opacification de l'espace clair prétendineux. Cet examen nécessite un appareillage sophistiqué et coûteux, peu diffusé en France, et oblige à une irradiation non négligeable.

Le scanner ou tomographie computerisée est peu utilisé dans cette pathologie car l'hémorragie et l'oedème masquent le site lésionnel. La technique est limitée par le faible contraste et la faible résolution spatiale des reconstructions sagittales, l'image sagittale directe n'étant pas possible.

2) L'échographie (8,23,24,58).

L'examen complémentaire de choix est actuellement l'échographie tendineuse bilatérale comparative. Elle supplante la xérorgraphie et en fait un examen obsolète. L'échographie est un examen en temps réel inoffensif, de réalisation facile, de faible coût et de résolution spatiale excellente. Elle permet des coupes omnidirectionnelles. Le prix d'une échographie est actuellement de 250 Francs.

L'examen se fait sur un sujet en décubitus ventral, cuisse et jambe en extension. On pratique des coupes transversales de repérage et d'analyse, ainsi que des coupes longitudinales d'analyse.

Echographiquement, les tendons sont des structures de petit volume et l'utilisation d'un matériau d'interposition est parfois nécessaire pour visualiser les tendons superficiels. Ce matériau d'interposition a une épaisseur d'autant plus faible que la fréquence de la sonde est élevée et que sa distance de focalisation est courte. De plus, il est nécessaire d'utiliser des sondes d'au-moins 5 MHz, donc de fréquence élevée avec l'utilisation d'un échographe en temps réel. Une sonde de 7,5 MHz semble idéale.

L'aspect échographique normal :

- en coupe longitudinale : les tendons sont échogéniques, d'aspect fibrillaire. Les gros tendons sont limités par un fin liseré échogénique représentant le péritendon.

Même si l'échogénicité des tissus environnants est variable, les tendons restent plus échogènes que la graisse adjacente - graisse du triangle de Kager en avant du T.A. - et apparaissent nettement hyperéchogènes lorsqu'ils sont entourés de masses musculaires hypo-échogènes. Ils sont très finement et régulièrement striés dans le sens longitudinal avec cet aspect très évocateur de la constitution histologique fibrillaire. Les coupes longitudinales permettent actuellement d'effectuer des études dynamiques permettant de suivre le coulissement des tendons en temps réel.

- en coupe transversale : si celle-ci est strictement orthogonale par rapport à l'axe du tendon, la structure apparaît échogène avec un aspect finement piqué (sonde de 7,5 MHz).

Ces coupes permettent une mesure précise de la largeur et l'épaisseur des tendons.

Le T.A. mesure 5 à 7 mm d'épaisseur (moyenne \pm DS = $5,3 \pm 0,8$) et 12 à 15 mm de large (moyenne \pm DS = $12,9 \pm 1,8$). Sa longueur est de 5 à 6 centimètres (104). Le grand diamètre de la section transversale elliptique a une direction plus ou moins oblique en avant et en dedans. Il en résulte un risque d'erreur, surtout de surestimation lorsque son épaissement est mesuré sur une coupe strictement sagittale (cf schéma N°4). La zone d'insertion tendineuse - le calcanéum pour le T.A. - est repérable à la surface des pièces osseuses. L'importante réflexion des ultrasons à la surface des os permet de reproduire le contour proximal sous la forme d'une ligne très hyper-échogène, suivie d'ombre acoustique. Les bourses séreuses paratendineuses sont des cavités quasi virtuelles anéchogènes entourées d'un liseré échogène.

La lumière de la bourse est peu importante de 1 à 2 mm d'épaisseur. A l'état normal, elles sont à peine distinguables.

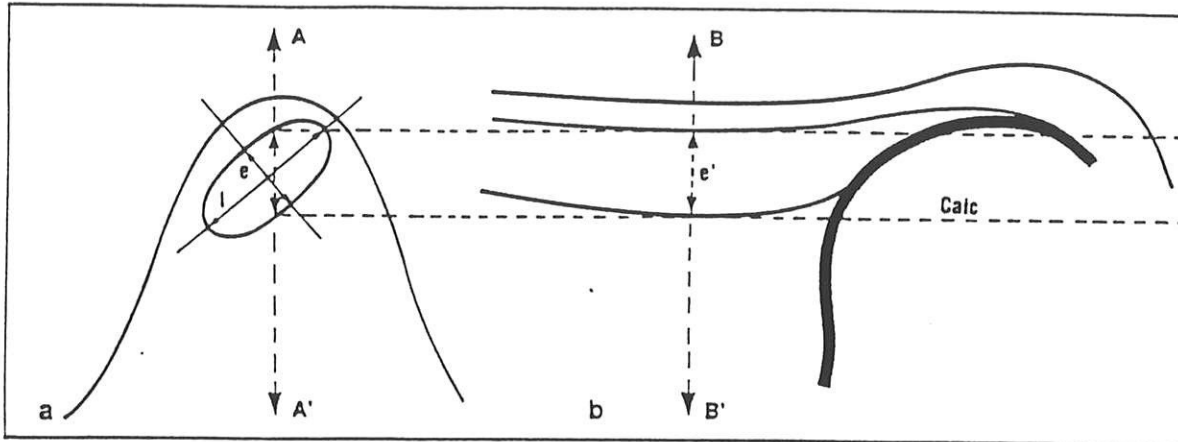
Il est à noter que le plantaire grêle n'a jamais été repéré échographiquement. Cela est dû au fait qu'il est inconstant et que sa petite taille rend son repérage difficile.

L'examen échographique doit être minutieux et couvrir toute la zone allant des jumeaux jusqu'au calcanéum.

- Artefacts et pièges de l'échographie tendineuse.

Le piège majeur en échographie des tendons est la fausse hypo-échogénicité du tendon normal lié à l'obliquité des faisceaux ultrasonores incidents.

Le schéma 4 montre la surestimation de la mesure de l'épaisseur du tendon d'Achille sur des coupes strictement sagittales, en raison de la disposition anatomique oblique du plan du tendon.



coupe transversale passant par BB'

coupe sagittale

CALC : calcanéum

e : épaisseur

é : épaisseur surestimée sur les coupes strictement sagittales

l : largeur du tendon.

SCHEMA N° 4

- En coupes longitudinales.

L'architecture fibrillaire interne des tendons est faite d'interfaces parallèles orientées longitudinalement. La meilleure visualisation des tendons est alors obtenue lorsque les faisceaux ultrasonores sont strictement perpendiculaires à l'axe du tendon.

En cas d'inobservation de cette règle d'or, l'obliquité des faisceaux s'accompagne de réflexion et de réfraction ultrasonores responsables de l'hypo-échogénicité artificielle du tendon.

Cet artefact apparaît chaque fois que la surface de la sonde linéaire n'est pas parallèle à l'axe du tendon. Les circonstances les plus fréquentes sont l'obliquité du tendon par rapport au revêtement cutané (T.A.), la position inadéquate de la sonde employée avec un matériau d'interposition et l'incurvation anatomique de certains tendons comme par exemple les fléchisseurs superficiels et profonds des doigts. L'incurvation de certains tendons au niveau de leurs insertions explique aussi l'hypo-échogénicité artificielle de ces zones. La mise en parallèle de la surface des sondes et des segments tendineux correspondants suffit à faire réapparaître l'échostructure tendineuse normale.

Pour le T.A., l'incurvation du repos - source d'artefacts - peut disparaître lors de la mise en tension du triceps, faisant ainsi disparaître l'artefact.

- En coupes transversales.

Pour les mêmes raisons de réflexion et de réfraction acoustiques des faisceaux non strictement perpendiculaires aux interfaces examinées, l'inclinaison du plan de coupe par rapport à l'axe du tendon est responsable d'une fausse hypo-échogénicité de sa section transversale. Cet artefact est fréquemment rencontré au niveau des tendons incurvés.

- Echographie pathologique

Tous les tendons ont un aspect échographique similaire, c'est-à-dire une échostructure fibrillaire et une échogénicité modérée à très marquée. Dans la mesure où les lésions de tendinite sont caractérisées par une hypertrophie fusiforme et une hypo-échogénicité du tendon, la reconnaissance de l'artefact est primordiale dans l'évaluation de la pathologie tendineuse.

De plus, l'hypo-échogénicité artificielle peut masquer des petites lésions focales intra-tendineuses telles que des ruptures partielles.

Le pouvoir de résolution de l'échographie n'est pas suffisant pour déceler les fines irrégularités nodulaires ou kystiques, microscopiques, qui forment la lésion initiale. Par contre, lorsque la lésion devient macrokystique, formant de petites vacuoles entre les fibres altérées, elle peut être décelée comme de petites images anéchogènes de un à deux millimètres de diamètre.

La technique à respecter est l'orthogonalité parfaite des faisceaux ultrasonores par rapport à la structure tendineuse ; cela justifie l'emploi exclusif des appareils en temps réel qui permettent la correction immédiate des incidences inadéquates. Avec l'emploi d'un matériau d'interposition indépendant, l'absence de repère de la position de la sonde peut être une source de difficultés supplémentaires. La peau doit alors apparaître - si l'orthogonalité est respectée - comme une ligne échogène nette.

Une ténosynovite apparaît comme une hypo ou anéchogénicité péri-tendineuse avec une augmentation de volume de la bourse prétendineuse. En général, ces anomalies migrent du calcaneum vers les masses musculaires le long du tendon.

Dans une tendinite chronique, on retrouve des petits échos denses avec un cône d'ombre postérieur correspondant à de petites calcifications dans le tendon.

Il n'existe pas de signe échographique de la péritendinite aiguë. Par contre, au stade chronique, le triangle graisseux de Kager perd son aspect hypoéchogène et devient une structure beaucoup plus échogène et moins large, que le triangle normal. Cet aspect peut être assimilé aux multiples adhérences péritendineuses antérieures.

La bursite pré-achilléenne correspond échographiquement à une zone anéchogène à la face antérieure du tendon, juste au-dessus du calcanéum. La bursite rétro-achilléenne montre une zone anéchogène qui parfois peut migrer sur les bords latéraux du tendon, donnant un aspect d'hygrome péri-tendineux. Dans les deux cas le tendon est normal sauf si il s'y associe une tendinopathie.

La tendinopathie d'insertion vraie, appelée enthésiopathie, montre un tendon anormalement épais, anormalement hypo-échogène. Les contours osseux du calcanéum sont très bien étudiés et leur déformation en micro-géodes et micro-ostéophytes est très suggestive.

Des calcifications, plages hyper-échogènes avec cône d'ombre postérieur, intra-tendineuses, peuvent accompagner ces tendinopathies.

De minuscules plages anéchogènes intra-tendineuses correspondent à la vacuolisation, ou kystisation des fibres.

La rupture, récente du tendon d'Achille apparaît comme des zones hypo-échogènes hétérogènes à contours mal définis, correspondant aux hématomes avec une rétraction du fragment supérieur.

Le tendon reste épaissi à cause de l'hématome. Si le diagnostic est plus tardif, le tendon peut être aminci ou disparaître complètement, ne laissant plus place qu'à un magma hétérogène d'hématome, de tissu fibreux et cicatriciel.

Une rupture partielle du T.A. apparaît échographiquement comme une discontinuité partielle et des lésions focales hypo-échogènes micro-vasculaires. Elle se différencie de la tendinite par la moindre présence de liquide dans la gaine tendineuse.

3 - IRM

L'image par résonance magnétique présente de nombreux avantages comme l'absence d'irradiation et l'excellente résolution de contraste, des coupes multi-directionnelles.

Cette approche de la composition chimique des tissus ne doit pas masquer les inconvénients de cette technique. Il s'agit d'un examen coûteux, il n'existe pas de temps réel et la fonction dynamique n'est pas actuellement réalisable. Les contre-indications de l'IRM sont peu contraignantes : présence de corps étrangers ferromagnétiques, patients porteurs d'un pace-maker et patients claustrophobes. Le prix d'une I R M avec injection est de 2 080 Francs avec injection de gado et de 1 935 Francs sans injection.

Une épaisseur de coupes ne dépassant pas 3 mm est indispensable à la discrimination de l'anatomie tendineuse.

Les sections axiales en séquences rapides en écho de gradient F.F.E.T₂ sont destinées au repérage de sections sagittales fines et à l'analyse loco-régionale, à la recherche d'anomalies associées, telles qu'une hémorragie ou une tendinopathie antérieure.

Le plan transversal perpendiculaire au T.A. est le plus sensible pour les pathologies fines, incomplètes, telles que les ruptures partielles, la détermination du degré de rupture ou de guérison. Elles mettent en évidence la perte de substance entre les extrémités du T.A., la morphologie et l'orientation des fibres tendineuses.

Les sections coronales sont sans intérêt (90).

Les sections sagittales sont effectuées en séquences pondérées T₁, en séquences rapides écho de gradient FFET₂.

Les séquences pondérées T₁, de rapport signal - bruit élevé, donnent un excellent détail anatomique des structures telles que la graisse et la moelle osseuse.

Les séquences pondérées T₂ de moindre rapport signal - bruit sont plus sensibles pour la détection de l'oedème, de l'hémorragie. Elles explorent mieux les ruptures tendineuses.

Les séquences en inversion - récupération démasquent la composante graisseuse.

- L'IRM normale (77).

Les images retrouvent un T.A. dans le plan sagittal, qui apparaît comme une structure, longue, mince et hypo-intense en T₁ et en T₂. Les images dans le plan axial décrivent le T.A. comme aplati et hypo-intense, avec une concavité antérieure. Ce signal hypo-intense est souligné par un signal plus intense de la graisse péri-tendineuse. Le muscle sain présente un signal intermédiaire gris entre la corticale osseuse noire et la graisse en hypersignal.

Les tendons, comme les ligaments, sont composés de fibres collagènes denses avec peu de protons mobiles. On ne doit pas retrouver de signal intra-tendineux dans un tendon sain (77).

Seuls certains tendons, comme le court péronier latéral, peuvent présenter des hypersignaux intra-tendineux non pathologiques attribués au "magic angle" qui affectent les trajets tendineux lorsqu'ils font un angle de 55° avec le champ magnétique

Il existe quelques variations en taille et en forme, avec parfois une lobulation antérieure.

Ils ont un T₂ très court et apparaissent comme un signal peu intense sur toutes les séquences pulsées. Les tendons sont alors très bien vus, car ils sont très souvent entourés de graisse de haut signal d'intensité ou de muscle d'intensité intermédiaire.

- L'IRM lésionnelle.

Toute modification du signal sur une structure homogène comme le T.A. est considérée comme anormale.

Une disparition partielle de la structure anatomique avec conservation de certains éléments fibrillaires correspond soit à une rupture partielle, soit à une tendinopathie, sans que l'on puisse préjuger d'une composante inflammatoire. L'IRM n'autorise pas de proposer, à tout coup, un diagnostic de tendinite. Seul un environnement liquidien, sous forme d'un hypersignal, justifie alors le diagnostic de tendinite. La composante inflammatoire oedémateuse est appréciée par l'utilisation de séquences adéquates et l'adjonction d'agents paramagnétiques de contraste.

La rupture partielle sera évoquée devant une collection liquidienne intra-tendineuse sous forme d'un hyposignal linéaire ou oblique, simple ou multiple.

La rupture complète, quelle qu'en soit l'origine, se manifeste par une solution de continuité totale au sein de la substance tendineuse, sous forme d'un hypersignal différenciant la césure de l'oedème des tissus mous, de l'hémorragie. Une interruption complète et une discontinuité partielle se différencient mieux en section axiale.

L'IRM lors de l'évaluation de la réparation tendineuse post-chirurgicale, et ce quelle que soit la technique utilisée, retrouve une zone de continuité au niveau du site opératoire de bas signal homogène ou hétérogène.

L'IRM est appelée à mieux différencier la structure tendineuse après réparation chirurgicale, notamment à l'aide d'agents paramagnétiques, tel le gadolinium. Elle contrôle le temps d'immobilisation, l'évolution favorable ou non vers la guérison du tendon.

E - TRAITEMENT - EVOLUTION.

Le traitement comporte un certain nombre de mesures générales et locales, avec un double volet étiopathogénique et le traitement de la tendinite en elle-même (16,90).

• Le traitement médical.

- Le repos sportif est nécessaire pendant un mois et pourra se prolonger de quatre ou cinq mois. Il peut être relatif en respectant la règle de la non douleur. La reprise du sport se fera de manière progressive.

- La prescription de talonnettes viscoélastiques est un apport essentiel ainsi que le port de semelles orthopédiques en cas de trouble statique.

- Le traitement des foyers infectieux (caries, sinusites, rhinites) évitera tout facteur aggravant des tendinites.

- Les mesures diététiques comme la réhydratation, la rééquilibration du régime alimentaire, le traitement d'une hyperuricémie ou d'une hypercholestérolémie est nécessaire.

Le traitement kinésithérapique et physiothérapique prend une place prépondérante dans ce type de pathologie :

- La cryothérapie locale est systématique trois à quatre fois par jour, avec la nuit l'application de pâtes antiphlogistiques ou anti-inflammatoires, des bains de pieds dans l'eau froide ou des vessies de glace, soulage les douleurs aiguës.

- le strapping, le pied en léger équin avec correction associée d'un calcaneum varus ou valgus est à renouveler tous les deux jours.

- Les massages transverses profonds à raison de cinq séances la première semaine, trois séances la deuxième semaine et deux séances la troisième semaine sont contre-indiqués, s'il existe une réaction inflammatoire locale très importante.

- L'ultrasonothérapie en émission pulsée d'ondes courtes et courants galvaniques.

- Les étirements auto-passifs.

- La diélectrolyse aux sels de Mg^{2+} et/ou de Ca^{2+} , ou de produits anti-inflammatoires.

- Le réentraînement pliométrique progressif, s'effectue si la mise en tension est non douloureuse et si les troubles statiques associés sont corrigés.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie générale, ont un effet important sur les phénomènes inflammatoires et les douleurs des tendinopathies. Ils sont à prescrire en dose moyenne pendant une à trois semaines.

Les infiltrations locales de corticoïdes sont à proscrire formellement étant donné le risque de rupture tendineuse secondaire. Ces ruptures sont dues à deux mécanismes : action mécanique de dissociation des fibres et un mécanisme indirect lié à la reprise trop précoce et non progressive de l'activité sportive du fait de la disparition de la sonnette d'alarme douloureuse.

Les médecines dites douces de type acupuncture, mésothérapie, laser ne doivent pas se substituer aux mesures évoquées ci-dessus.

La botte plâtrée en "équin de gravité" pendant quatre à six semaines sera nécessaire en cas d'échec du traitement médical.

L'équin de gravité correspond à la position spontanée du pied lorsque le sujet est assis, jambes pendantes.

En cas de rupture du tendon d'Achille, deux thérapeutiques peuvent être proposées. Dans les deux cas, le but est la reconstitution d'un tendon solide de longueur normale et avec un glissement suffisant : le traitement orthopédique, le traitement chirurgical.

• **Le traitement orthopédique.**

Il consiste en une immobilisation plâtrée pendant huit semaines, maintenant le pied en équin de gravité pendant les quatre premières semaines, avec appui interdit, puis en équin moindre les quatre semaines suivantes.

Certains auteurs sont partisans d'un plâtre cruro-pédieux pendant les quatre premières semaines, immobilisant le genou en flexion de façon à relâcher les jumeaux (90). Le traitement anticoagulant est systématique.

A l'ablation du plâtre, la marche est autorisée avec une talonnette de 25 mm. Pendant cette période, aucune rééducation n'est effectuée. Elle sera débutée progressivement vers le quatrième mois avec une marche sur la pointe des pieds autorisée qu'au sixième mois.

Les avantages sont d'éviter l'anesthésie, l'intervention et parfois l'hospitalisation.

Les inconvénients sont :

- rétraction du tendon entraînant une diminution de force du triceps avec une amyotrophie du mollet,

- et les ruptures itératives (10 % pour **NISTOR**, 1981 - 30 % pour **INGLIS**, 1976). Elles surviennent dans les deux mois après l'ablation du plâtre.

• **Le traitement chirurgical.**

On distingue les méthodes directes et les plasties. Celles-ci sont préférées lors des ruptures tendineuses aux F.Q., car les fibres du T.A. sont dilacérées et ne permettent pas un affrontement solide (47).

Leur objectif est de maintenir en contact étroit les extrémités rompues en attendant la cicatrisation et à effectuer une réfection aussi anatomique que possible de la gaine porte-vaisseau péri-tendineuse.

- La méthode directe :

La suture simple est indiquée lors de ruptures à bords nets. Le fil est résorbable et un plâtre est nécessaire pendant six semaines.

- Les plasties :

Le laçage avec le plantaire grêle selon la technique de **CHIGOT** s'adresse aux ruptures fraîches, complètes, dont les deux extrémités tendineuses altérées, effilochées, prennent l'aspect d'étaupe. Malheureusement, le plantaire grêle est absent chez 15 % de la population. Ce laçage est suivi d'une immobilisation plâtrée de six à huit semaines et d'une reprise d'appui sous couvert d'une talonnette pendant deux semaines.

La plastie avec l'aponévrose postérieure du triceps, selon la méthode de **BOSWORTH**, a les mêmes indications que le laçage sus cité et est effectuée notamment quand le muscle plantaire grêle est absent. Les suites opératoires sont caractérisées par une hypertrophie tendineuse.

La plastie du court péronier latéral selon la méthode de **PEREZ-TEUFFER** est réalisée à partir d'un transfert tendineux et a l'inconvénient de sacrifier un muscle essentiel dans la stabilité active de la cheville. Elle est indiquée dans les ruptures comportant un important défaut lors des nécroses retrouvées en cas de ruptures sous F.Q. ou lors d'une rupture ancienne post-traumatique.

L'immobilisation plâtrée postopératoire est de six semaines dont les trois premières en équin.

Les plasties à la peau ou au fascia lata décrites par **KOUVALCHOUK** sont très rarement utilisées.

Après ablation du plâtre, et quelle que soit la technique employée, la marche est librement autorisée sous couvert d'une talonnette pendant trois à quatre semaines. La reprise de la rééducation est toujours progressive et prudente. Les massages prescrits à l'ablation du plâtre assouplissent les cicatrices cutanées et profondes et s'attachent à reconstituer les plans de glissement.

Les contractions fréquentes sans résistance seront demandées le premier mois, puis le deuxième mois.

L'augmentation des contractions se fera progressivement et le troisième mois, on obtiendra un renforcement musculaire contre résistance maximale dans toute la course du muscle.

La marche sur la pointe des pieds est permise au troisième mois, le footing léger au quatrième mois.

Les principaux inconvénients du traitement chirurgical sont les complications cutanées et locales, se manifestant par une désunion de la cicatrice avec parfois nécrose des berges (20 à 25 % des cas selon les auteurs avec 3 à 5 % nécessitant une intervention itérative plus risquée).

Quelle que soit la technique choisie, on observe après traitement chirurgical, une hypertrophie du T.A. d'importance variable et des adhérences des plans postérieurs. Les séquelles consistent surtout en une perte d'amplitude en dorsiflexion de 25 % et de la force en flexion plantaire.

Les indications chirurgicales sont schématiquement :

- le jeune sportif de haut niveau,
- la rupture itérative,
- la rupture vue tardivement, au-delà du huitième - dixième jour, avec gêne réelle,
- la rupture basse, juste au-dessus de l'insertion calcanéenne,
- la rupture laissant persister une solution de continuité palpable malgré la mise en équin.

Dans tous les autres cas, le traitement orthopédique sera préféré.

F - TENDINOPATHIES AUX FLUOROQUINOLONES.

1 - HISTORIQUE.

Les arthromyalgies et les arthrites sous quinolones de première génération, mises sur le marché depuis plus de 25 ans, ont des effets secondaires connus (3). Par contre, aucune tendinopathie n'a été décrite sous ces thérapeutiques (17).

Les fluoroquinolones ou quinolones dites de deuxième génération sont présentes sur le marché français depuis 1984 pour la pefloxacin. Dans l'ordre apparaissent ensuite la norfloxacine en 1985, l'ofloxacine sous forme de comprimés en 1986, l'enoxacin en 1988, la ciprofloxacine sous ses deux formes en 1988, l'ofloxacine par voie parentérale en 1988, la pefloxacin sous forme parentérale en 1992, la sparfloxacine en 1994 et les deux dernières molécules avec une A.M.M. datant de 1995 : la lomefloxacine et la rosoxacin .

Mais c'est en 1983 que les premiers cas de tendinite sont décrits dans un journal néo-zélandais. Ils sont décrits par **BAILEY** chez deux patients insuffisants rénaux avec greffe rénale et traités par norfloxacine pour infection du tractus urinaire. Les tendons touchés par ces phénomènes sont, non seulement sur des articulations portantes - tendons d'Achille -, mais aussi sur des tendons d'articulation non portante - les fléchisseurs de la main -. Dans ces deux cas, les atteintes sont bilatérales et l'imputabilité des thérapeutiques est fortement vraisemblable.

Selon les critères de Begaud (5), l'imputabilité est cotée à I4, se détaillant ainsi :

- pour l'imputabilité extrinsèque : B0 à l'époque et B3 actuellement,
- pour l'imputabilité intrinsèque :

@ les cas sont R+ en ce qui concerne la réadministration du médicament et l'évolution est suggestive à l'arrêt du médicament. Ceci nous donne un score chronologique C3 (tableau III).

@ les cas sont S3 en ce qui concerne le score sémiologique (tableau IV), ce qui combiné à C3 nous donne une imputabilité à I4 (tableau V).

C'est ensuite en 1988, aux Etats-Unis, que **Mac EWAN** décrit une nouvelle observation de tendinopathie achilléenne bilatérale sous fluoroquinolones. C'est seulement en 1991 que les premiers cas de rupture tendineuse après la prise de F.Q. vont être rapportés par l'équipe française de **PERROT** et **ZIZA** (73), chez un patient alité et traité par pefloxacin, suivi par les observations de **RIBART** (79) et **JORGENSEN** (47).

A l'O.M.S., la première déclaration des "troubles tendineux" est retrouvée en 1987 dans une observation provenant du Royaume-Uni. Elle concerne la ciprofloxacine (1).

Au 31 juillet 1992, vingt et un cas étaient décrits à l'O.M.S., alors que la France répertorie déjà 100 cas avec probablement une sous-estimation du nombre de cas par méconnaissance de l'effet inattendu.

L'imputabilité étant inconnue, une mention spéciale est ajoutée sur le VIDAL 1992 avec une mise en garde lors de la prise de F.Q.. Deux enquêtes de pharmacovigilance (87) françaises, ainsi que la nombreuse littérature française et anglo-saxonne tendent à montrer que cet effet inattendu et indésirable est fréquent et non anodin. La fréquence est estimée de 15 à 20/100 000 (0,015 à 0,02 %) (15,100), et la tendinite peut être simple ou compliquée de rupture tendineuse.

Nous allons analyser, non seulement les enquêtes de pharmacovigilance, mais les données de la littérature afin de tenter de déterminer les principales caractéristiques de ces tendinites sous F.Q..

Les principales enquêtes de pharmacovigilance concernant cet effet inattendu sont françaises et réalisées par le Professeur **ROYER** et le Docteur **PIERFITTE** à NANCY. Au 31 juillet 1992, cent cas sont recensés avec 69 tendinites et trente et une ruptures tendineuses. 41/69 sont des tendinopathies bilatérales, dont 40

touchent le T.A. et une le tendon du long biceps. 67/69 touchent le T.A. et 2 observations sur 69, le tendon du long biceps. Dans le cas de rupture (31 au total) : 29/31 touchent le T.A., dont 9 cas de rupture bilatérale, 1/31 le tendon extenseur du pouce et 1/31 le tendon du long biceps.

Le délai moyen d'apparition est de 10,5 jours, allant de 1 à 90 jours pour les tendinites et de 19,3 jours (1 à 90 jours) pour les ruptures tendineuses. Celles-ci peuvent être précédées par une tendinite ou être inaugurales.

La durée moyenne de traitement est 15,4 jours pour les observations de tendinite et de 15,8 jours pour les ruptures tendineuses. Une durée de traitement inférieure à 15 jours est retrouvée dans 69 % des observations. Un cas de tendinite est noté après l'arrêt du traitement et s'est compliqué d'une rupture tendineuse cent vingt jours après l'arrêt des F.Q.

Seule la corticothérapie semble être un facteur favorisant à l'apparition des tendinites.

L'évolution des tendinites semble en général favorable dans 53 des 69 tendinites (77 %), mais avec un délai de guérison très variable. Quant aux ruptures tendineuses, l'évolution après traitement est favorable dans la majorité des cas - 55 % - avec 16 % des patients gardant des séquelles.

Selon une communication personnelle, la répartition par spécialité montre une nette prédominance des effets indésirables sous pefloxacine avec une absence de rupture tendineuse sous norfloxacin.

Nombre de cas en jours de traitement

	Tendinites	Ruptures
pefloxacine	1/226 000	1/510 000
norfloxacin	1/18 786 000	0
ofloxacin	1/9 347 000	1/18 695 000
ciprofloxacin	1/15 956 000	1/15 956 000

TABLEAU N° IX

L'enquête de pharmacovigilance de 1994, n'englobant pas les cent cas recensés jusqu'au 31 juillet 1992, débute le 1er août 1992 et se termine le 31 décembre 1994.

421 observations de tendinopathies dont 340 tendinites et 81 ruptures tendineuses ont été recensées (112). Sur les 421 cas, 287 cas ont été attribués à la pefloxacine, 77 à l'ofloxacine, 35 cas à la norfloxacinine et 22 cas à la ciprofloxacine.

Le nombre de cas notifiés est beaucoup plus important, mais certainement sous estimé, car tous les cas n'ont pas été notifiés à la pharmacovigilance.

La pefloxacine reste la F.Q. donnant le plus de tendinites et de ruptures tendineuses, mais la sparfloxacine, la loméfloxacinine et la rosoxacine sont absentes de cette étude, étant donné leur mise sur le marché français fin 1994 et courant 1995 pour les deux dernières.

Répartition des cas selon les différentes spécialités (106).

	Tendinites	Ruptures	Total
pefloxacine	215	44	259
norfloxacinine	25	10	35
ofloxacinine	60	17	77
ciprofloxacine	15	7	22
pefloxacine monodose	25	3	28

TABLEAU N° X

Cette étude très intéressante permet de corréliser ces chiffres aux ventes totales des F.Q. et donnent les résultats suivants. Ils incluent la totalité des cas de tendinopathies survenus depuis la commercialisation des principales spécialités et la quantité de boîtes vendues.

Fréquence de survenue des tendinopathies en fonction des ventes

pefloxacine	1 cas/ 2 254 mois de traitement
norfloxacine	1 cas/ 84 475 mois de traitement
ofloxacine	1 cas/ 13 299 mois de traitement
ciprofloxacine	1 cas/ 27 797 mois de traitement
pefloxacine monodose	1 cas/ 5 033 mois de traitement

TABLEAU N° XI (données de 1993)

Si l'on considère la fréquence de survenue des tendinopathies en fonction des ventes entre le 1er août 1992 et le 31 décembre 1993, le chiffre des tendinopathies semble augmenté. La sous estimation de 1992 est probablement due à une méconnaissance de cet effet indésirable et une sous notification aux centres de pharmacovigilance.

Fréquence de survenue des tendinopathies
en fonction des ventes (communication personnelle)

pefloxacine	1 cas pour 800 mois de traitement avec une augmentation des cas lors de la prise sous forme de comprimés
norfloxacine	33 fois moindre que la P
ofloxacine	7,5 fois moindre que la P
ciprofloxacine	13 fois moindre que la P

TABLEAU N° XII (données de 1995)

Le Laboratoire BELLON, dans ses statistiques officielles, révèle pour la péfloxacine per os, 1 tendinite pour 187 000 jours de traitement, pour la P. injectable 1 tendinite pour 57 000 jours de traitement la P. monodose 1 pour 47 000 jours de traitement. Ce même laboratoire révèle moins d'une rupture tendineuse pour 120 000 jours de traitement, toute forme galénique confondue.

L'ofloxacin est la molécule de F.Q. la plus vendue en France (source : PHARMAGEST - 1995) et c'est la pefloxacin qui a le plus d'effets indésirables sur les tendons, sans avoir de caractère plus péjoratif que ceux induits par les autres spécialités.

La facteur favorisant retenu est la corticothérapie au long cours, comme dans l'étude de 1992, et ceci quelle que soit la molécule de F.Q. utilisée, mais c'est surtout un facteur prédisposant à la rupture tendineuse.

Pour **PIERFITTE**, l'insuffisance rénale, la dialyse, l'hyperuricémie, l'hyperlipémie ne peuvent être considérées comme facteur de risque. La prédominance masculine a été retrouvée lors des deux enquêtes (75,87).

La proportion de ruptures tendineuses décrite en 1994 paraît être d'environ 19,1 %, donc moins nombreuse que celle décrite en 1992, environ 31 %. L'effet des mises en garde concernant l'usage des F.Q. semble probant avec un arrêt de la thérapeutique dès l'apparition de signes de tendinopathie, l'utilisation, quand cela est possible, d'autres antibiotiques lors d'antécédents de tendinopathie, et le traitement efficace et rapide des tendinopathies, même débutantes.

Dans l'enquête de 1994, ce qui est nouveau par rapport à l'enquête de 1992, mais s'accordant avec la littérature, est la diversité des tendons atteints. Dans 98 % des cas, le T.A. est touché, mais d'autres localisations sont possibles, comme le tendon rotulien, la coiffe des rotateurs, l'insertion haute du quadriceps, les tendons de l'avant-bras. Non seulement l'atteinte peut être bilatérale, mais aussi multifocale. Dans 50 % des cas, l'atteinte est bilatérale.

Le tendon d'Achille est malheureusement celui qui souffre le plus de ruptures tendineuses. Parmi toutes les ruptures, le T.A. est touché dans 98 % des cas et l'atteinte est bilatérale dans 50 % des cas. Les autres tendons fragilisés peuvent aussi être le siège de ruptures, comme la coiffe des rotateurs, l'insertion basse du biceps.

Le délai moyen d'apparition de la tendinite et de la rupture tendineuse est variable selon la F.Q. utilisée, mais la péfloxacine monodose semble avoir des tendinopathies dans un délai très court après le traitement, alors que les ruptures tendineuses sont les plus tardives. Pour la N., le délai moyen avant la tendinite est de durée identique à celle des autres F.Q., mais par contre le délai moyen d'apparition de la rupture tendineuse est le plus court, et se rapproche des délais retrouvés lors de l'étude de 1992.

Délai moyen d'apparition en jours

	Tendinites	Ruptures
pefloxacine	11	28
norfloxacine	9	8,5
ofloxacine	9	19
ciprofloxacine	6	13
pefloxacine monodose	2	54

TABLEAU N° XIII

Il est, toutes spécialités confondues, de 9,3 jours pour les tendinites et de 16,7 jours pour les ruptures tendineuses (105). La rupture tendineuse peut apparaître dès le premier jour du traitement ou après l'arrêt des F.Q..

En ce qui concerne le traitement des tendinites, il a été médical dans plus de 50 % des cas et a nécessité chez 22 patients (22/340) une immobilisation plâtrée.

Pour le traitement des ruptures tendineuses, le choix principal a été l'immobilisation plâtrée, suivant ainsi les données de la littérature (47) qui expliquent que les plasties ou les sutures sont très difficiles devant l'atteinte anatomique et non clinique des différents tendons et la dilacération du tendon atteint. Seulement 23 % des patients ont bénéficié d'une suture chirurgicale.

L'évolution de ces patients est favorable en moins de deux mois dans 50 % des cas des tendinites dans l'enquête de 1992 (75,87) et dans 66 % des cas dans l'enquête de 1994.

Ces chiffres sont certainement liés à la meilleure connaissance de cet effet inattendu et à un traitement plus rapidement approprié.

Dans l'enquête de 1992, l'évolution des ruptures tendineuses est favorable en moins de deux mois dans 48 % des cas et dans l'enquête de 1994, dans 32 % des cas. Il n'est pas précisé quelles sont les F.Q. dont l'évolution a été la moins favorable.

Ces deux études ont complété toutes les publications parues depuis 1983, mais la fréquence de cet effet indésirable des F.Q. a augmenté depuis la parution de la première enquête de pharmacovigilance en 1992.

De plus, suite à l'enquête de pharmacovigilance de 1994, une nouvelle restriction a été imposée à la P avec une délivrance en première intention réservée à l'usage hospitalier et l'autorisation de délivrance en pharmacie de ville uniquement en renouvellement d'ordonnance.

2 - REVUE DE LA LITTÉRATURE.

La revue de la littérature permet depuis 1983 (3) à nos jours, de décrire de nombreux cas, divers dans leur présentation, comme dans leur évolution. La fréquence des effets indésirables rhumatologiques est estimée de 0,2 à 0,9 % sur de très grands échantillons (65). Mais la fréquence des tendinopathies cliniques, au sens large du terme, semble très difficile à être fixée du fait de nombreuses sous estimations. Elle semble se définir autour de 15 à 20 cas pour 100 000 patients traités (59, 88, 100).

La littérature française depuis 1991 (80) a décrit de nombreux cas de tendinopathies et de ruptures tendineuses. Leur description est peu différente des données des études de pharmacovigilance française.

Le terrain : les hommes sont plus touchés que les femmes (75, 88), sauf dans une publication (100) où leur série retrouve 4 femmes pour deux hommes. Les patients ayant plus de risque de développer une tendinopathie sous F.Q. sont généralement âgés de plus de 60 ans (47,53,72,75,80,88,100). Cela s'accorde bien avec le fait que la toxicité des F.Q. est probablement en partie directe, mais se greffant plus facilement sur des tendons "vieillis" avec des micro-ruptures. Aucune étude n'a été effectuée chez des sportifs dont les tendons sont préalablement fragilisés.

Le principal facteur de risque retrouvé est la corticothérapie au long cours (53,63,87), en association avec les F.Q. (5,10,14,97,102). Les tendinites sont plus graves et les ruptures plus fréquentes.

Les autres facteurs de risques retrouvés sont en fait des facteurs de risques habituels des tendinopathies : la goutte, l'hyperuricémie, les spondylarthropathies, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de gougerot-sjögren (10,11,14,15,29,100). Le sportif (75), la chondrocalcinose (81) sont des facteurs associés favorisant.

L'insuffisance rénale chronique et la dialyse à long terme sont des facteurs de risques de survenue des tendinopathies aux F.Q. (60,61). L'artériopathie chronique et l'hyperparathyroïdie secondaire semblent alors, dans ce contexte, des facteurs aggravants (10,19). L'incidence de cet effet indésirable s'établit alors à 15,6 % (46). La corticothérapie au long cours chez des patients aux tendons déjà fragilisés semble être un facteur favorisant des tendinopathies mais surtout des ruptures tendineuses, sous F.Q. (15,24,53,63,75,100).

Cliniquement : les tendinopathies aux F.Q. sont cliniquement identiques aux autres tendinopathies : des tendinites, des péri-tendinites et des ténosynovites ont été décrites en Europe comme aux Etats-Unis (18).

Le mode d'entrée dans cet effet secondaire peut être une simple douleur tendineuse ou d'emblée une rupture tendineuse, sans phénomènes annonciateurs. L'oedème péri-tendineux et tendineux semble très important (15,79), donnant dans 60 % des cas rapportés, des aspects pseudo-phlébitiques aux membres inférieurs (38).

Le tendon le plus touché est le tendon d'Achille, mais tous les tendons peuvent être touchés, y compris les tendons des articulations non portantes : tendons extenseurs de l'avant-bras sur le bras (59), long extenseur du pouce (14), long biceps (106), coiffe des rotateurs (9,22,52), fléchisseur commun des doigts (3), jambier antérieur (6), court péronier latéral (47), triceps (9), extenseurs des doigts (38).

Les ruptures peuvent être partielles ou complètes (9).

Ces tendons, lors de leur atteinte, ont des facteurs de traction mécanique très importants. Le mécanisme d'atteinte des tendons par les F.Q. semble complexe, se greffant donc plus particulièrement chez les personnes ayant des facteurs de micro-ruptures tendineuses (14).

Une atteinte tendineuse peut être concomitante d'une atteinte articulaire (47). Une IRM, effectuée en 1994, étudie 14 tendons de patients ayant une tendinopathie

clinique du T.A., dont 1 cas de rupture. Dans 55 % des cas, l'atteinte est bilatérale. Mais l'IRM a permis de détailler les atteintes tendineuses. On retrouve 3 cas d'épaississement du T.A, 7 cas d'épaississement avec des signaux anormaux intra-tendineux et 2 cas de péri-tendinite. Une bursite pré-achilléenne a été retrouvée chez un patient. Aucune enthésiopathie et synovite tibiotarsienne associée ou isolée, n'a été retrouvée (29).

Dans la littérature, on ne retrouve pas d'enthésiopathies au sens propre du terme. L'atteinte semble se situer uniquement sur le corps du tendon avec une rupture à son point de fragilité.

Mode de survenue : comme dans les études de pharmacovigilance, cet effet indésirable de classe peut survenir avec toutes les fluoroquinolones. Les F.Q. dont l'A.M.M. date de 1995, n'ont pas de tendinites publiées actuellement. La sparfloxacine qui bénéficie récemment d'une mise en garde de la part du laboratoire SPECIA, en ce qui concerne sa phototoxicité, est aussi responsable de tendinopathie et de rupture tendineuse (LIMOGES - 1995 - en cours de publication), avec un aspect pseudo-phlébitique lors de sa découverte.

La péfloxaciné semble aussi être la F.Q. produisant le plus d'effets indésirables tendineux. Le délai d'apparition varie de une heure (100) à 90 jours (81), mais le délai moyen d'apparition est de 11 jours pour les tendinites et de 16 jours pour les ruptures tendineuses (79,81).

Les doses administrées de F.Q. sont conformes aux recommandations des laboratoires pharmaceutiques (38). Les thérapeutiques utilisées en monodose peuvent avoir cet effet secondaire.

L'atteinte tendineuse semble arriver non seulement en cours de traitement, mais aussi des cas de tendinite et de rupture tendineuse sont décrits après l'arrêt du traitement. Ce cas fait probablement redondance avec le cas recensé par le Comité de Pharmacovigilance.

Les examens paracliniques : l'échographie a été utilisée pour confirmer le diagnostic de tendinite et de rupture tendineuse, mais jamais dans le but de dépister des anomalies tendineuses pouvant faire craindre une tendinopathie.

En 1993, **KOEGER** et col. effectuent une étude en IRM des tendons d'Achille, 24 heures avant et après la mise sous F.Q. (52). Chez ces patients asymptomatiques, 4 patients sur 10 ont des signaux intra-tendineux ou péri-tendineux anormaux, 24 heures après la mise sous F.Q.. Les tendons rotuliens, sus-épineux et achilléens sont touchés avec, dans un cas, une atteinte concomitante de deux tendons. Les atteintes semblent très précoces.

Cette étude, bien qu'effectuée sur une population faible, démontre une toxicité fréquente des F.Q. sur les tendons, même si la clinique n'est pas parlante. Ces patients n'avaient pas de maladies ou de médicaments associés fragilisant les tendons.

Le traitement des tendinopathies aux F.Q. est identique au traitement des tendinites "classiques" ou des ruptures avec effilochage tendineux et nécrose (14). Peu d'auteurs proposent un traitement chirurgical particulier. Seuls quelques malades ont bénéficié, non seulement d'une réparation chirurgicale à type de plastie, mais aussi d'une étude **anatomo-pathologique**.

Ces études malheureusement n'évoquent pas de mécanisme particulier. **JORGENSEN** en 1991, retrouve sur un tendon d'Achille, d'importantes lésions dégénératives avec de nombreuses fissurations, un oedème interstitiel sans infiltrat cellulaire (47). Le tendon est le siège de nécrose avec des éléments de néo-vascularisation. Il est à noter que le fragment de tendon du court péronier latéral, utilisé pour effectuer la plastie, est le siège des mêmes anomalies. Ces lésions évoquent un processus de nécrose.

Une autre étude en 1995, effectuée par **LE HUEC** retrouve dans les tendons des extenseurs de l'avant-bras sur le bras, de deux patients avec épicondylites sous F.Q., quelques macrophages et cellules géantes périphériques. Aucune lésion de nécrose n'est retrouvée et les cellules géantes sont rarement retrouvées en association ou après digestion d'un tissu nécrotique (59).

L'évolution : même si la prise en charge est précoce, les tendinopathies aux F.Q. semblent régresser lentement avec un oedème persistant plusieurs semaines (72,100).

Les délais de guérison vont de 1 mois à 3 mois (15,63,79). Ils sont beaucoup plus courts pour **ZABRANIECKI**, qui ne prend pas en compte la reprise de la marche qui n'est possible qu'à la sixième semaine environ chez un de ses patients (100).

L'évolution semble imprévisible, avec un risque de rupture tendineuse malgré l'arrêt du traitement (2,5,14,72,73,81), mais dans l'ensemble les signes cliniques régressent à l'arrêt du traitement (15,17).

Lors des ruptures tendineuses, les délais de guérison sont allongés, passant à 4,5 semaines pour **ZABRANIECKI** (100), 2 à 3 mois pour **COHEN** (15) et de 3 à 6 mois pour **PERROT** (72).

Les séquelles fonctionnelles semblent fréquentes avec 50 % de handicap pour **ZABRANIECKI**, ce qui correspond aux chiffres de la pharmacovigilance française (100).

Ces remarques nous amènent à tenter d'élucider le mystère de la physiopathologie de la toxicité des F.Q..

Il semble acquis, d'après les données de la littérature, que le ou les mécanismes d'action des F.Q. s'effectue plus facilement sur des tendons "fragilisés" de manière infra-clinique tels que :

- les patients de plus de 60 ans, les sportifs, les patients avec des facteurs de risque de tendinopathies, les personnes ayant de fortes contraintes mécaniques sur leurs tendons. La participation d'un facteur mécanique paraît probable (38).

Mais un mécanisme de toxicité directe sur le collagène et ou sur le fibroblaste, semble probable, comme il semble exister une toxicité directe des F.Q. ou de ses métabolites sur le chondrocyte chez l'animal (81). Ce mécanisme expliquerait la toxicité rapide, même après une seule dose de F.Q.. Une agression oxydative d'origine cellulaire dirigée contre les fibres de collagène est rapportée par **HAYEM** (38). Elle pourrait expliquer les atteintes articulaires et musculaires concomitantes.

L'hypothèse ischémique avec une évolution vers la nécrose est évoquée par **JORGENSEN** (74) en 1992 et **FRANCK** en 1991 (25). Il s'agit de patients souffrant d'artériopathie et de périartérite noueuse, et l'anatomo-pathologie peut confirmer certaines données macroscopiques de nécrose ischémique (25). Mais les lésions tendineuses n'ont aucune spécificité et sont très proches de celles retrouvées lors des ruptures tendineuses idiopathiques.

Deux autres études anatomo-pathologiques ne parlent pas en faveur de cette hypothèse. Il est certain que la rupture, surtout du T.A., s'effectue à l'endroit le plus fragile et le moins vascularisé. Aucune spécificité ne peut cependant être déterminée à partir de cette histologie.

Peu d'indices semblent pour le moment étayer une hypothèse de mécanisme inflammatoire ou immuno-allergique. Les effets des F.Q. pourraient nécessiter l'intervention des interleukines de type IL₂ pour **ROCHE** en 1988 et IL₁ alpha et IL₁ bêta pour **BAILLY** en 1990. Aucune autre étude démontre ces résultats.

V - ETUDE

A - BUTS DE NOTRE ETUDE

Le but de notre étude est de faire un suivi clinique, échographique et I R M des patients mis sous F.Q. et ceci pendant 7 jours.

B - PATIENTS ET METHODES

1 - PATIENTS

- Critères d'Inclusion.

Les patients doivent être âgés de plus de 16 ans.

Les fluoroquinolones ont été prescrites pour une pathologie infectieuse nécessitant une antibiothérapie monodose ou une antibiothérapie de longue durée en mono ou bithérapie.

Le recrutement a été effectué dans les services de Rhumatologie, Infectiologie, Médecine Interne, Néphrologie du CHRU de LIMOGES et du CHU de NANTES.

- Critères d'exclusion.

Les patients de moins de 16 ans ont été exclus de l'étude, ainsi que toute autre personne ayant déjà eu à se plaindre de tendinopathie simple ou compliquée sous fluoroquinolones.

De par les contre-indications, toute personne partant pour un voyage au soleil, ou vivant dans une région très ensoleillée, les femmes enceintes ou allaitant ou souffrant d'un déficit en G6PD ont été exclues du protocole. Une hypersensibilité connue à un des produits de la famille des quinolones, contre-indique la mise sous F.Q..

Une mise en garde est effectuée lors de la prise de sparfloxacine, en ce qui concerne l'allongement de l'espace QT.

2 - METHODE

• Recueil des données.

Le recueil échographique s'est effectué à J0, J7 et Jx.

J0 : avant toute mise sous fluoroquinolone, à J0 nous avons pratiqué une étude échographique des deux tendons d'Achille.

Systematiquement, à **J + 7 jours (J7)**, et ceci quelle que soit la durée de prescription des F.Q., une échographie des deux tendons d'Achille a été réalisée.

J + x jours (Jx) : une échographie supplémentaire de ces tendons est réalisée s'il existe un signe quelconque de tendinopathie , x étant un jour pouvant se situer avant ou après J7.

Pour toute anomalie échographique décelée, une IRM du tendon pathologique est demandée, en accord avec le patient.

• Matériel utilisé.

Toutes les échographies ont été effectuées par un seul échographiste sur un échographe à LIMOGES comme à NANTES.

Les IRM ont été effectuées par un radiologue, le Docteur **MARTEL-BONCOEUR** à LIMOGES, en connaissance du contexte clinico-échographique sur un imageur GYROSCAN ACS 15 (Philips Medical System, EINDHOVEN), appareil supraconducteur à champ de 1,5 TESLA, et le Docteur **Axelle BERTRAND-VASSEUR** à l'HOTEL DIEU à NANTES sur un imageur SIEMENS - MAGNETON, Appareil supraconducteur à champ de 1,5 TESLA.

C - ANALYSE.

Description des cas de notre étude.

CAS N° 1.

Mme B... Gabrielle,

Femme âgée de 91 ans, traitée par ofloxacine per os à la dose de 1 comprimé par jour, 1 jour sur 2, sur une durée de 3 jours, pour une septicémie à point de départ urinaire à *Escherichia Coli* avec néphrite tubulo-interstitielle.

- Antécédents : hypertension artérielle - goutte - Angor - néoplasie du sein gauche.

- Sportive : non.

- Traitements associés : 5 mono nitrate d'isosorbide - isosorbide dinitrate - Propofan® - furosemide - trimebutine - HBPM - lactulose - ceftriaxone.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- Biologie :

· hyperleucocytose : G.B. à $22\ 300/\text{mm}^3$ à polynucléaires neutrophiles (83 %),

· créatinémie = $389\ \mu\text{mol}/\text{l}^{-1}$ - urée = $18,9\ \text{mmol}/\text{l}^{-1}$

· acide urique = $483\ \text{mmol}/\text{l}^{-1}$

· C R P = $187\ \text{mmol}/\text{l}^{-1}$

· hyproprotidémie à $59\ \text{g}/\text{l}^{-1}$

- L'échographie :

• à J0 : normale

• à J+7 : péritendinite droite.

- La patiente est asymptomatique.

- Autre effet secondaire : constipation.

CAS N° 2

M. L... Marc,

Homme âgé de 27 ans, traité par ofloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 21 jours pour pyélonéphrite à E. Coli.

- Pas d'antécédent particulier.
- Sportif : non.
- Traitements associés : lansoprazole.
- Pas de prise de F.Q. antérieurement.
- La biologie est normale.
- L'échographie tendineuse à J0 et J7 est normale.
- Pas d'autres effets secondaires remarqués.
- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 3.

M. P... René,

Homme âgé de 70 ans, traité par ofloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 7 jours pour une diarrhée à salmonella enteritidis avec insuffisance rénale fonctionnelle sur déshydratation.

- Antécédents : syndrome dépressif - insuffisance cardiaque - exogénose - prothèse totale de hanche droite et gauche sur coxarthrose.

- Sportif : non.

- Traitements associés : amiodarone - magnésium, pyridoxine - zopiclone pendant 48 heures.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie lors de l'institution du traitement par F.Q. et de la correction de la déshydratation :

. Urée = $53 \text{ mmol}/^{-1}$ - créatinémie = $971 \text{ }\mu\text{mol}/^{-1}$.

- A l'arrêt du traitement par F.Q. et après correction de la déshydratation, la créatinémie est normale à $92 \text{ }\mu\text{mol}/^{-1}$ et l'urée est normale à $4,2 \text{ mmol}/^{-1}$. Seule l'acide urique est augmentée à $1\ 121 \text{ }\mu\text{mol}/^{-1}$, sans crise de goutte.

- L'échographie tendineuse à J0 et J7 est normale.

- Autre effet secondaire remarqué : apparition d'une perplexité anxieuse sur un terrain dépressif connu avec sentiments de persécution.

- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 4.**M. B... André,**

Homme âgé de 71 ans, traité par ofloxacine per os à la dose de 1 comprimé par jour pendant 32 jours pour une prostatite chronique et infection du tractus urinaire à E. Coli découverte lors d'une rétention aiguë d'urines sur adénome prostatique.

- Antécédents : syndrome anxio-dépressif - crises comitiales partielles - trépanation pour processus tumoral avec crises comitiales partielles.

- Sportif : non.

- Traitements associés : DEROXAT® - alprazolam - diazepam - phenobarbital, amphétamine - indométacine - phloroglucinol - HBPM - amikacine.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- Biologie : la créatinémie est à 288 $\mu\text{mol}/\text{l}$ avec une anémie normochrome normocytaire à 9,6 g/dl d'hémoglobine.

- L'échographie à J0 est normale, mais à J7, les deux tendons d'Achille sont hypo-échogènes dans leur ensemble. Le patient est asymptomatique.

- Autres effets secondaires : aggravation des crises comitiales partielles pré-existantes nécessitant l'augmentation des prises de phénobarbital.

CAS N° 5.

M. P... Daniel,

Homme âgé de 55 ans, traité par ofloxacine per os à la dose de 1 comprimé par jour pendant 8 jours pour pneumopathie atypique chez un diabétique non insulino-dépendant.

- Antécédents : hypertension artérielle - hypercholestérolémie - tabagisme - neuropathie et néphropathie diabétiques - artériopathie diffuse.

- Sportif : non.

- Traitements associés : bromazepam - carbonate de calcium - furosémide - HBPM - fumarate ferreux - lansoprazole - benazepril.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- Biologie :

. créatinémie = $576 \mu\text{mol}/\text{l}$

. urée = $34,3 \text{ mmol}/\text{l}$

. protidémie normale, mais phosphorémie augmentée à $1,96 \text{ mmol}/\text{l}$

. acide urique = $694 \text{ mmol}/\text{l}$

- L'échographie des tendons à J0 est normale et à J7 retrouve un épaissement du T.A. droit avec des zones hyperéchogènes. Le patient est asymptomatique.

- Pas d'autres effets secondaires associés.

CAS N° 6.**Mme S... Pierrette,**

Femme âgée de 83 ans, traitée par péfloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 48 heures puis par O. à la dose de 2 comprimés par jour pendant 5 jours pour une infection urinaire à E. Coli résistant aux beta lactamines.

- Antécédents : hypertension artérielle - scoliose dorso-lombaire avec lombalgies chroniques.

- Sportive : non.

- Traitements associés : perindopril - paracetamol - meclopramide - actylcysteïne - 24 heures auparavant : ketoprofene.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie est normale.

- L'échographie tendineuse à J0 est normale. Une hypo-échogénicité globale des T.A. est retrouvée à J7. Une IRM effectuée le même jour retrouve des signaux intra-tendineux anormaux des deux T.A.

- La patiente est, et restera, asymptomatique.

- Pas d'autres effets secondaires associés.

CAS N° 7.**Mme M... Jeanine,**

Femme âgée de 46 ans, traitée par N. per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 7 jours pour infection urinaire basse à E. Coli.

- Antécédents : néphrectomie gauche - fracture bi-pédiculaire de C2 ostéosynthésée avec bloc résiduel C2-C3 - C4-C5 - névralgie cervico-brachiale sur hernie discale C4.

- Sportive : non.

- Pas de traitement associé.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie est normale.

- L'échographie tendineuse est normale à J0. Des signes de péri-tendinite et de bursite pré-achilléenne avec hypo-échogénicité globale des tendons des membres inférieurs apparaissent à J7.

- La patiente est asymptomatique à J7 et deviendra progressivement symptomatique à J8 avec des douleurs multiples tendineuses des membres inférieurs. La patiente refusera l'IRM des tendons.

- Pas d'autres effets secondaires associés.

CAS N° 8.

Mme M... Catherine,

Femme âgée de 30 ans, traitée par N per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 8 jours pour infection du tractus urinaire bas.

- Antécédents : fibromyalgies.

- Traitements associés : bromazepam - paracetamol, codeine - zolpidem - amitryptine - phloroglucinol.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie est normale.

- L'échographie tendineuse à J0 et J7 est normale.

- Autre effet secondaire associé : aggravation d'une constipation.

- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 9.

Mme N... Josiane,

Femme âgée de 37 ans, traitée par ofloxacine par voie veineuse pendant 48 heures, puis pendant 19 jours per os à la dose de 2 comprimés par jour pour pyélonéphrite à E. Coli sur lithiases rénales.

- Antécédents : spondylodiscite sur eczéma surinfecté.
- Sportive : non.
- Traitements associés : tetrazepam - dextropropoxyphene, paracetamol - zolpidem - salbutamol.
- Pas de prise de F.Q. antérieurement.
- La biologie est normale, hormis une hyperleucocytose à $10\,400/\text{mm}^3$ et un syndrome inflammatoire.
- L'échographie tendineuse est normale à J0. A J7, des nodules hyperéchogènes sont retrouvés dans les deux tendons.
- La patiente est, et restera, asymptomatique.
- Pas d'autres effets secondaires.

CAS N° 10.**Mme B... Henriette,**

Femme âgée de 57 ans, traitée par ofloxacine per os pendant 8 jours à la dose de 2 comprimés par jour pour infection urinaire basse récidivante.

- Antécédents : syndrome dépressif - lombalgies chroniques.
- Sportive : non.
- Traitements associés : clomipramine - levomepromazine - floctafeïne.
- Pas de prise de F.Q. antérieurement.
- La biologie montre une hyperleucocytose à 13 000/mm³, sans syndrome inflammatoire.
- L'échographie tendineuse à J0 est normale. A J7, un épaissement du T.A. gauche est retrouvé.
- La patiente est asymptomatique.
- Autres effets secondaires : nausées.

CAS N° 11.**Mme M... Véronique,**

Femme âgée de 30 ans, traitée par ofloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 21 jours pour pyélonéphrite à E. Coli.

- Antécédents : syndrome dépressif - eczéma de contact.

- Sportive : non.

- Traitements associés : fluvoxamine - carbamazépine - ceftriaxone pendant 24 heures.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie est normale.

- L'échographie tendineuse à J0 et J7 est normale.

- Pas d'autres effets secondaires.

- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 12.**Mme B... Marcelle,**

Femme âgée de 84 ans, traitée par norfloxacine à la dose de 2 comprimés par jour pendant 6 jours pour infection du tractus urinaire bas à E. Coli.

- Antécédents : phlébite du membre inférieur - insuffisance coronarienne - tassements vertébraux ostéoporotiques.

- Sportive : non.

- Traitements associés : 5 mononitrate d'isosorbide - altizide, spironolactone - dextropropoxyphene, paracetamol - chlormezanone - calcitonine - metoclopramide - HBPM.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie montre un syndrome inflammatoire.

- L'échographie tendineuse à J0 est normale. A J7, l'insertion du T.A. droit est retrouvée hypo-échogène.

- La patiente est alors, et restera, asymptomatique.

- Pas d'autres effets indésirables.

CAS N° 13.

Mme F... Sylvie,

Femme âgée de 18 ans, traitée par ofloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 48 heures pour une pyélonéphrite à staphylocoque saprophyticus.

- Antécédents : kyste ovaire gauche traité par contraceptifs.
- Traitements associés : desogestrel, ethinylestradiol - ceftriaxone pendant 24 heures - ketoprofene pendant 24 heures.
- Pas de prise de F.Q. antérieurement.
- La biologie est normale.
- L'échographie tendineuse à J0 et J7 est normale.
- Pas d'autres effets indésirables.
- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 14.

Mme L... Germaine,

Femme âgée de 83 ans traitée par pefloxacin per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 8 jours pour une bronchopneumopathie bilatérale.

- Antécédents : accident ischémique transitoire sylvien superficiel gauche sur poussée hypertensive - hypertension artérielle - fractures du col fémoral, bras gauche et des branches ischio-pubiennes d'origine ostéoporotique.

- Sportive : non.

- Traitements associés : amphotericine B - chlorazepate dipotassique - atenolol - lesinopril, hydrochlorotiazide - domperidone - acide acetyl salicilique - haloperidol - amoxicilline, acide clavulanique - HBPM.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie : hyperleucocytose : GB à 14 000/mm³ - syndrome inflammatoire.

Le reste du bilan est normal.

- L'échographie tendineuse :

• J0 : normale,

• J7 : hypo-échogénicité des tendons dans leur ensemble.

- Cliniquement asymptomatique.

- Pas d'autres effets secondaires indésirables.

CAS N° 15.

Mme L... Paulette,

Femme âgée de 66 ans, traitée par pefloxacin per os à la dose de deux comprimés par jour pendant 21 jours pour une pyélonéphrite à E. Coli résistant aux beta-lactamines.

- Antécédents : polyarthrite rhumatoïde Latex Waaler Rose positive - asthme médicamenteux - ostéoporose avec tassements vertébraux.

- Sportive : non.

- Traitements associés : calcium - vitamine D - fluorure de sodium - corticoïdes au long cours - dextropropoxyphène, paracétamol.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie : le bilan hépatique est perturbé avec des gamma GT à 992 UI/l et PAL à 197 UI/l. Les ASAT et les ALAT sont normales.

Le reste du bilan est normal.

- L'échographie tendineuse :

• J0 : normale,

• J7 : normale.

- Pas d'autres effets indésirables.

- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 16.

Mme F... Marguerite,

Femme âgée de 66 ans, traitée par pefloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant deux mois pour arthrite septique du genou gauche, dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde à streptocoque faecalis.

- Antécédents : polyarthrite rhumatoïde Latex Waaler Rose positive - syndrome de Gougerot Sjögren secondaire - hypertension artérielle - néoplasie de vessie - arthrodèse tibiotarsienne gauche - prothèse totale de hanche droite - ulcère cardinal avec hernie hiatale.

- Sportive : non.

- Traitements associés : Corticoïdes au long cours - netilmicine pendant 24 heures - cloxacilline - buflomedil - misoprostol - HBPM - hydroxyzine - paracetamol - metoprolol - diclofenac - ifenprodil - adenosine triphosphate - heptaminol - bromhexine.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie : anémie normochrome microcytaire avec :

- une hémoglobine : 8 g/dl,
 - un volume globulaire moyen : 76 μ^3
- à ferritinémie normale.

- L'échographie tendineuse :

- à J0 : normale.
- à J7 : petite lame péri-tendineuse droite.

- Cliniquement asymptomatique.

- Autres effets secondaires rencontrés : nausées et exacerbation des épigastralgies.

CAS N° 17.

M. L... Pierre,

Homme âgé de 66 ans, traité par ofloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 12 jours pour une septicémie à enterobacter cloacae à point de départ inconnu.

- Antécédents : AIT - AVC avec hémiplégié gauche - paralysie faciale gauche avec cophose G - vertiges - angioplastie sous clavière et vertébrale gauche pour sténose - cataracte bilatérale.

- Sportif : non.

- Traitements associés : naftidrofuryl - trinitrine - sucrifate - troxerutine - nicardipine - acide acétyl salicylique.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie :

- hyperleucocytose : GB = 26 000/mm³
- anémie macrocytaire : Hb = 11,8 g/dl
- syndrome inflammatoire.
- insuffisance rénale : créatininémie = 154 µmol/l⁻¹.

- Le patient est asymptomatique.

- Pas d'autres effets indésirables associés.

CAS N° 18.

Mme G... Christine,

Femme âgée de 30 ans traitée par norfloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 7 jours pour infection du tractus urinaire bas à proteus mirabilis.

- Antécédents : pneumothorax spontané - pleurésies - endométrite - lombosciatalgie chronique.

- Sportive : non.

- Traitements associés : 3 infiltrations épidurales par des corticoïdes.

Elle a eu quelques jours auparavant une cure de Synacthène.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie est normale.

- L'échographie à J0 et J7 est normale.

- La patiente est asymptomatique.

- Pas d'autres effets secondaires indésirables.

CAS N° 19.

M. J... Jean-Yves,

Homme âgé de 40 ans traité par ciprofloxacine per os à la dose de 750 mg deux fois par jour pendant sept jours pour bursite du genou surinfectée à staphylocoque aureus meticilline sensible.

- Antécédents : stripping bilatéral de varices.
- Sportif : non.
- Traitements associés : colchicine - oxacilline.
- Pas de prise de F.Q. antérieurement.
- La biologie :
 - hyperuricémie à $431 \mu\text{mol}/^{-1}$,
 - syndrome inflammatoire : VS = 88 à la première heure
CRP = 98 mg/l,
 - hyperleucocytose = $14\ 700/\text{mm}^3$.
- L'échographie à J0 et J7 est normale.
- Le patient est asymptomatique.
- Pas d'autres effets indésirables retrouvés.

CAS N° 20.**Mme B... Charlotte,**

Femme âgée de 70 ans, traitée par ofloxacine per os à la dose de deux comprimés par jour pendant 10 jours pour infection du tractus urinaire bas à E. Coli.

- Antécédents : myélome IgG Kappa non traité (découvert lors de l'hospitalisation) - HTA - tachycardie supra-ventriculaire - cholécystectomie - fistule recto-vaginale.

- Sportive : non.

- Traitements associés : prazosine - paracetamol, codeïne - verapamil - bromazepam.

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

- La biologie montre un syndrome inflammatoire

- L'échographie tendineuse :

• J0 : normale

• J7 : épaissement tendineux gauche.

- La patiente devient symptomatique à J4 avec une douleur et léger empâtement tendineux gauche. Pas de suivi.

- Pas d'autres effets secondaires indésirables.

CAS N° 21.

M. H... Cédric,

Homme âgé de 16 ans, traité par ofloxacine à la dose de 2 comprimés par jour pendant 4 jours pour hygroma surinfecté du genou à staphylocoque auréus méticilline sensible.

- Antécédents : non.

- Sportif : oui - judo sport étude.

- Traitements associés : fosfomycine pendant 24 heures- oxacilline - amoxicilline, acide clavulanique pendant 24 heures - HBPM.

- biologie :syndrome inflammatoire VS = 48 à la première heure et hyperleucocytose à 11300/mm³

- Pas de prise de F.Q. antérieurement.

-Echographie tendineuse: JO : normale

J7 : hypoéchogénicité des deux tendons.

-Pas d'autre effet indésirable.

- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 22.

M. H... Damien,

Homme âgé de 18 ans, traité par péfloxacine per os à la dose de 4 comprimés par jour pendant 8 jours puis par ofloxacine à la dose de 4 comprimés par jour pendant 52 jours.

- Antécédents : uréthrite non gonococcique.
- Sportif : oui - vélo et gymnastique.
- Traitements associés : rifadine par voie veineuse pendant 4 jours - oxacilline - floctafeine - lactulose.
- Pas de prise de F.Q. antérieurement.
- La biologie :
 - syndrome inflammatoire avec une CRP à 111 mg/l^{-1} et une VS à 62 à la première heure,
 - hyperleucocytose = $10\,900/\text{mm}^3$ à polynucléaires neutrophiles (76 %),
 - protéinurie à 0,28 g/24 heures.
- L'échographie tendineuse :
 - J0 : normale
 - J7 : hypoéchogénicité des deux tendons
- Autres effets secondaires : constipation.
- Cliniquement asymptomatique.

CAS N° 23**Mme G... Monique,**

Femme âgée de 61 ans, traitée par norfloxacine per os à la dose de 2 comprimés par jour pendant 10 jours pour infection du tractus urinaire bas à E. Coli multi-sensible.

- Antécédents : polyarthrite rhumatoïde Latex Waaler Rose négatifs - prothèses de genou et de hanche droite et gauche - ostéoporose cortisonique - infections du tractus urinaire multiples.

- Sportive : non.

- Traitements associés : dextropropoxyphène, paracétamol - almitrine, raubasine - hydroxydes d'aluminium et de magnésium - corticoïdes au long cours - HBPM - calcium - méthotrexate - vitamine D - folates - extrait de cascara - acide -5' triphosphorique.

- pas de prise antérieure de F.Q.

- La biologie :

- hypertriglycémie à 2,57 mmol/l,
- syndrome inflammatoire : VS = 32 mm à la première heure.

- L'échographie :

- J0 : normale.
- J7 : normale.

- Autres effets secondaires : diarrhée à J7.

- Cliniquement asymptomatique.

TABLEAU N° XIV : Résumé des observations

N°	Sexe	Age	DCI	Durée	Indications	Antécédents	Germe	J7
1	F	91	0	3 j	Septicémie à point de départ urinaire	HTA, néo sein, Goutte, insuffisance rénale	E.Coli	Péritendinite D
2	M	27	0	21 j	Pyélonéphrite	-	E.Coli	Normal
3	M	70	0	7 j	Diarrhée bactérienne	Exogénose, syndrome dépressif, insuffisance rénale aiguë	Salmonella entéritidis	Normal
4	M	71	0	32 j	Prostatite chronique	Crise comitiale partielle, insuffisance rénale aiguë	E.Coli	Hypoéchogènes D et G
5	M	55	0	8 j	Pneumopathie	HTA, hypercholestérolémie, insuffisance rénale, DNID, Neuropathie diabétique, artériopathie diffuse	?	Epaississement D
6	F	83	P/O	2 j/5 j	Infection urinaire	HTA, Scoliose dorso-lombaire	E.Coli	Hypoéchogène D et G
7	F	46	N	7 j	Infection urinaire	Néphrectomie G, Névralgie cervico-brachiale	E.Coli	Lame péritendineuse, bursite pré-achilléenne, hypoéchogénéité D et G
8	F	30	N	8 j	Infection urinaire	Fibromyalgie	E.Coli	Normal
9	F	37	0	21 j	Pyélonéphrite	Spondylodiscite, eczéma	E.Coli	Nodules hyperéchogènes D et G
10	F	57	0	8 j	Infection urinaire	Syndrome dépressif	?	Epaississement G
11	F	30	0	21 j	Pyélonéphrite	Syndrome dépressif	E.Coli	Normal
12	F	84	N	6 j	Infection urinaire	HTA Phlébite du M.I., ostéoporose	E.Coli	Hypoéchogène D

N°	Sexe	Age	DCI	Durée	Indications	Antécédents	Germe	J7
13	F	18	O	2 j	Pyélonéphrite	Kyste ovarien G	Staph. saprophyticus	Normal
14	F	83	P	8 j	Bronchopneumopathie	HTA, AIT	?	Hypoéchogènes D et G
15	F	66	P	21 j	Pyélonéphrite	P.R., ostéoporose	E.Coli	Normal
16	F	66	P	60 j	Arthrite septique	P.R., Gougerot-Sjögren, Néo vessie, HTA	Strept. faecalis	Lame péridentaireuse D
17	M	66	O	12 j	Septicémie à point de départ inconnu	AIT, AVC, artérite diffuse, HTA, paralysie faciale et cophose G	Entérobacter cloacae	Lame péri tendineuse droite
18	F	30	N	7 j	Infection du tractus urinaire bas	Pleurésie, endométrite, pneumothorax spontané	protéus mirabilis	Normale
19	M	40	C	7 j	Hygroma du genou surinfecté	Stripping bilatéral des varices, hyperuricémie	Staph auréus meti-sensible	Normale
20	F	70	O	10 j	Infection du tractus urinaire bas	Myelome à Ig G kappa non traité, HTA, tachysystolie supra ventriculaire, fistule recto vaginale	E. Coli	Epaississement G
21	M	16	P	4 j	Hygroma surinfecté du genou	Sportif +++	Staph auréus meti-sensible	Hypoéchogénicité bilatérale
22	M	18	P/O	8/52 j	Pyomyosite et spondylodiscite	Sportif	Staph auréus meti-sensible	Hypoéchogénicité bilatérale
23	F	61	N	10 j	Infection du tractus urinaire bas	P R, ostéoporose cortisonique, hypertriglicéridémie	E. Coli	Normale

VI - RESULTATS

Notre étude comporte 23 patients, tous hospitalisés en début de traitement par les F.Q., pour des pathologies infectieuses. Plusieurs services ont participé à notre étude et plus particulièrement le service de Néphrologie du C.H.U. de Limoges et les services de Rhumatologie du C.H.U. de Nantes et de Limoges.

Dans notre étude, on retrouve

- plus de femmes que d'hommes :
 - 15 femmes et 8 hommes.
- L'âge est très variable de 16 à 91 ans avec un âge moyen de 52,4 ans. L'âge des patients ayant des anomalies échographiques varie de 16 à 91 ans, avec une moyenne de 60,2 ans.
- Il existe 14 patients avec atteinte échographique tendineuse sur les 23 patients de notre étude : 61 % d'atteinte échographique.
- Aucun patient ne se souvenait avoir pris auparavant des F.Q..
- Un patient était symptomatique, avec une douleur tendineuse unilatérale, à J4 donc à J7 lors de l'échographie et une patiente le deviendra à J8 avec des douleurs tendineuses multiples des membres inférieurs (cas N° 7).
- Cinq hommes sur huit ont des anomalies échographiques (62%) , de même que neuf femmes sur quinze (60%).
- Les F.Q. ont eu pour indication
 - deux septicémies,
 - cinq pyélonéphrites,
 - huit infections du tractus urinaire bas,
 - une diarrhée bactérienne,
 - une prostatite chronique,
 - deux bronchopneumopathies,

- une arthrite septique,
- deux hygromas du genou surinfecté,
- une pyomyosite avec spondylodiscite.

Les indications des pathologies ayant donné des anomalies tendineuses sous F.Q. sont : deux septicémies, une prostatite chronique, cinq infections urinaires basses, une pyélonéphrite, deux pneumopathies, une arthrite septique, une pyomyosite avec spondylodiscite et un hygroma surinfecté du genou.

Le germe est dans 11 cas un E. Coli, indéterminé dans 4 cas, un cas de salmonella enteritidis, un cas de staphylocoque saprophyticus, un cas de streptocoque faecalis, un cas d'entérobacter cloacae, un cas de protéus mirabilis et trois cas de staphylocoque meticilline sensible. Le germe le plus fréquemment en cause, dans les pathologies dont le traitement a été responsable d'anomalies tendineuses, est un E. Coli (7 / 14 atteintes tendineuses). Les autres germes en cause dans les pathologies avec anomalies tendineuses sous traitement sont : trois fois un germe non identifié, une fois un streptocoque faecalis, deux fois un staphylocoque auréus et une fois un entérobacter cloacae.

La durée du traitement par F.Q. avec des anomalies échographiques varie de 3 jours à 60 jours avec une moyenne de 17,5 jours.

L'ofloxacin est donnée dans 13 cas, la norfloxacin dans 5 cas la pefloxacin dans 6 cas et la ciprofloxacin dans un cas. Un malade a reçu de la P pendant 48 heures et de l'O pendant 5 jours (cas N° 6). Un autre malade a reçu de la P pendant 8 jours et de l'O pendant 52 jours (cas n° 22). Ces deux patients ont développé une atteinte tendineuse.

La répartition en durée de traitement par spécialité se fait ainsi : la pefloxacin a été donnée le plus longtemps et la N a une durée moyenne de traitement courte de 7 jours. La C a été donnée pendant 7 jours uniquement.

	Durée du traitement en jours	Durée moyenne de traitement en jours
O	2 à 52	15,5
N	6 à 10	7,6
P	2 à 60	17,2

TABLEAU N° XV

La durée des traitements ayant donné des anomalies tendineuses sont pour l'O de 3 à 52 jours avec une moyenne de 16,8 jours, pour N de 6 à 7 jours avec une moyenne de 6,5 jours, pour la P de 2 à 60 jours avec une moyenne à 16,4 jours. La C n'a pas donné d'anomalies tendineuses.

Le traitement est toujours donné per os, sauf dans un cas où il a été donné par voie veineuse pendant 48 heures (cas N°9). Les doses sont compatibles avec les recommandations de l'A.M.M. .

-Deux sportifs sont retrouvés dans notre série.

- Plusieurs patients ayant un antécédent pouvant induire une tendinite :

CAS N° 1 : goutte - insuffisance rénale fonctionnelle,

CAS N° 5 : hypercholestérolémie

neuropathie diabétique

insuffisance rénale

artériopathie diffuse

hyperuricémie

CAS N° 15 : polyarthrite rhumatoïde traitée par corticothérapie

CAS N°16 : polyarthrite rhumatoïde traitée par corticothérapie et un syndrome de

Gougerot Sjögren

CAS N°19 : hyperuricémie-artérite diffuse

CAS N°23 : polyarthrite rhumatoïde traitée par corticothérapie-hypertriglycémie

CAS N°21 et N°22 : sportifs de haut niveau

Notre étude rapporte donc :

- 2 cas d'insuffisance rénale : tous les deux ont des anomalies tendineuses : 1 péricarite unilatérale, un épaissement unilatéral.

Ces deux cas correspondent aux patients souffrant d'hyperuricémie.

- 11 patients avec un syndrome inflammatoire en début de traitement par les F.Q. et 9 ont développé une tendinopathie échographique.

- 3 cas de traitement par corticothérapie à long terme : seulement 1 patient a développé une anomalie tendineuse échographique à type de péricarite.

Ces trois cas correspondent aux patients ayant une polyarthrite rhumatoïde.

- 7 patients sur 23 avec un traitement par héparine de bas poids moléculaire et ils ont tous développé une atteinte tendineuse.

- 8 patients sur 23 avec une hypertension artérielle et tous les 8 ont développé une atteinte tendineuse échographique.

Plusieurs patients ont développé par ailleurs d'autres effets indésirables sous F.Q. :

- 2 cas de constipation sévère (CAS N° 1),

- 1 cas d'aggravation des crises comitiales partielles, jusque là bien équilibrées par un traitement,

- 1 cas d'apparition d'une perplexité anxieuse sur un terrain dépressif connu,

- 1 cas de nausées et d'exacerbation des épigastalgies.

- 1 cas de somnolence.

A J0, échographiquement, les tendons sont tous normaux.

A J7, échographiquement, nous retrouvons 21 tendons sur 46 anormaux chez 14 patients avec une atteinte bilatérale chez 7 des 14 patients (50 %).

Les lésions échographiques retrouvées sont dans neuf cas, une hypo-échogénicité tendineuse chez sept malades (50 % des malades), avec donc une atteinte bilatérale six fois sur les sept patients atteints :

- trois cas d'épaississement tendineux sans caractère de bilatéralité (21 %),
- quatre cas de lames péri-tendineuses avec dans un cas une atteinte des tendons rotuliens associée (CAS N° 7) (28 %), un seul cas étant bilatéral,
- un cas de bursite pré-achilléenne bilatérale (CAS N° 7) associée à une hypo-échogénicité globale tendineuse et une lame péri-tendineuse bilatérale (7 %),
- un cas de nodule hyper-échogène tendineux bilatéral sans autres lésions associées (7 %).

Il est à noter que 50% des patients sont atteints de manière bilatérale.

En fonction du type de F.Q. utilisé :

- Pour la N on retrouve, sur cinq malades traités dont deux avec des atteintes échographiques :

- trois atteintes tendineuses échographiquement hypo-échogènes, dont une bilatérale,
- une atteinte à type de bursite pré-achilléenne,
- un cas de lame péri-tendineuse bilatérale, associée à la bursite pré-achilléenne et une hypo-échogénicité bilatérale.

- Pour la P on retrouve, sur 6 patients traités, 5 patients avec des atteintes tendineuses :

- trois cas d'atteinte tendineuse bilatérale hypo-échogène,
- un cas de lame péri-tendineuse unilatérale.

Dans deux cas, les patients ont reçu non seulement de l'O, mais aussi de la P (CAS N° 6 et 22) et ont développé une atteinte échographique à type d'hypo-échogénicité bilatérale. Pour le cas N° 22, la P a été changée à J8 c'est à dire après l'échographie tendineuse et nous considèrerons que cette atteinte est survenue sous Pefloxacine.

- Pour l'O on retrouve, pour 13 patients traités, 8 cas d'atteinte tendineuse :
 - un cas de péri-tendinite unilatérale,
 - cinq cas de tendon hypo-échogène dont deux bilatéral chez trois patients,
 - trois cas d'épaississement tendineux unilatéral,
 - un cas de nodules hyper-échogènes
 - un cas de lame peritendineuse unilatérale.

Dans un cas d'hypo-échogénicité bilatérale, une I R M a été effectuée et retrouve des images en hypersignal intra-tendineuses anormales.

VII - DISCUSSION

Dans cette étude, la prédominance de femmes ayant des anomalies échographiques tendineuses ne correspond pas aux données de la littérature. Un biais peut être retrouvé : nous avons plus de femmes traitées dans notre série (femme ratio = 1,8) et il est possible que les hommes développent plus vite des symptômes cliniques de tendinite. Cependant, dans notre série les seuls patients à devenir symptomatiques sont des femmes (cas n°7 et 20).

L'âge moyen de nos patients avec anomalie tendineuse correspond aux données de la littérature (75). Ils ont en moyenne 60 ans. Notre étude réunit des patients avec des âges variés. Les F.Q. semblent toucher préférentiellement les personnes de plus de 55 ans, ce qui représente plus de 10 malades sur 14 patients (71 %) avec anomalies tendineuses. Chez les 10 patients âgés de moins de 55 ans, il n'existe que quatre cas d'atteinte tendineuse. L'âge serait un facteur de risque sans être déterminant car les 4 patients âgés de moins de 55 ans ayant une atteinte tendineuse, n'ont aucun autre facteur de risque associé pouvant expliquer celle-ci. Il est donc probable que les microtraumatismes liés à l'âge favorisent l'action néfaste des F.Q. mais d'autres facteurs interviennent puisque des jeunes patients sans aucun autre facteur de risque sont atteints. Ces données rejoignent celles de la littérature (63,75). Il est à regretter que notre étude ne comporte pas de transplantés rénaux qui ont des facteurs de risque de tendinopathie très sévère (61).

Les lésions retrouvées sont très variables passant de la tendinite simple à la péri-tendinite, la bursite, et la tendino-bursite. On retrouve dans 50 % une hypo-échogénicité qui est bilatérale dans 85 % des cas, des épaisissements des tendons unilatéraux dans 21 % des cas, des lames péri-tendineuses dans 28 % des cas, des bursites dans 7 % des cas, et des nodules dans 7 % des cas. Une association de trois anomalies tendineuses est découverte chez une patiente sur quatorze et cette patiente est devenue symptomatique. L'autre patiente symptomatique a une lésion échographique à type d'épaissement unilatéral correspondant à sa douleur. Les lésions ne semblent pas avoir de caractère de gravité, ni de prédire un passage vers une forme symptomatique. Même si l'hypo-échogénicité est la lésion échographique la plus fréquente, aucun passage vers une forme clinique n'a été retrouvée. L'association de plusieurs lésions peut être un facteur de gravité pouvant faire craindre un passage vers une forme symptomatique. Tous ces aspects ont déjà été décrits dans la littérature et peuvent être isolés ou associés entre eux. Les lésions ne semblent pas spécifiques d'une seule molécule de F.Q. (29,18). Un cas est discutable : il s'agit de la patiente (cas n° 9) qui présente des nodules hyper-échogènes bilatéraux intratendineux. Ces anomalies correspondent à une tendinite chronique difficilement envisageable au bout de 7 jours. La lecture de l'échographie semble dans ce cas faussée et peut être expliquée par la présence de zones très hypo-échogènes faisant apparaître, par contraste, des zones très hyper-échogènes.

L'atteinte est bilatérale chez 50% des patients avec des anomalies tendineuses ce qui correspond aux données actuelles de la littérature (65,100).

Tous les patients ayant reçu des doses et des durées de traitement correspondant aux données pharmacologiques, il est difficile d'incriminer un surdosage en traitement. Des adaptations de posologie ont été effectuées chez les insuffisants rénaux et aucun patient n'avait présenté une insuffisance hépatique nécessitant des réductions de doses. Un patient a reçu des doubles doses de P et a développé des anomalies tendineuses asymptomatiques. Ce patient a reçu deux F.Q. consécutivement mais les lésions échographiques étaient présentes avant même

le changement de F.Q. et aucune symptomatologie n'est apparue secondairement. La toxicité de la P pourrait être mise en cause lorsque les doses sont doublées. Aucune étude ne fait référence à la prise de F.Q. à des doses doubles de celles recommandées par l'A.M.M.. Aucune autre étude actuelle ne rapporte la concentration en F.Q. dans les tendons et une même dose peut être distribuée de manière différente selon l'état de vascularisation de ce tendon. Nous pourrions concevoir que la cinétique des taux de F.Q. dans les tendons soit variable d'un sujet à un autre selon ses antécédents, ses prises médicamenteuses associées comme les vasoconstricteurs périphériques, et ses activités quotidiennes. Un surdosage des F.Q pourrait être envisagé chez ces personnes engendrant alors, par un mécanisme inconnu, une toxicité directe sur les tendons.

Il est difficile dans cette étude de discuter la dose-dépendance de la toxicité aux F.Q.. La durée des traitements est dans 56 % des cas inférieure ou égale à 8 jours et les cas d'atteintes échographiques à J7 sont indépendants de la durée totale du traitement sauf si le traitement est arrêté auparavant . Dans 4 cas sur 23 les traitements ont été arrêtés avant le contrôle échographique à J7 et, sur ces 4 arrêts avant J7, 3 patients ont une anomalie échographique. Il aurait été cependant intéressant d'effectuer un contrôle échographique des TA en fin de traitement et quelques jours après l'arrêt du traitement, les tendinopathies pouvant survenir après l'arrêt du traitement. De plus, il aurait été nécessaire d'effectuer la deuxième échographie de contrôle quelques heures après la prise de F.Q., des cas de tendinopathies ayant été décrits dans la littérature une heure seulement après la prise de F.Q. (100). L'atteinte tendineuse échographique n'est pas synonyme d'atteinte clinique puisque seulement deux patients sont devenus symptomatiques.

Le suivi des patients n'a malheureusement pas pu être effectué à distance en consultation et même si un numéro de téléphone était à leur disposition en cas de douleur tendineuse, les patients sont réticents à appeler ou à faire l'effort de venir consulter pour une pathologie qui leur semble mineure.

A l'inverse, la seule patiente symptomatique après échographie tendineuse, a des anomalies échographiques qui semblent plus étendues et plus sévères que pour les autres tendons anormaux des patients (cas n°7). L'autre patiente est devenue symptomatique à J4, avant l'échographie tendineuse (cas n°20). Ces patientes ont une symptomatologie clinique douloureuse sans signe de pseudo-phlébite et sans impotence fonctionnelle, ce qui diffère les données de la littérature qui retrouvent souvent un aspect très inflammatoire des faces postérieures de jambes (38).

Cette série de patients réduite à 23 patients avec des antécédents parfois très importants a permis de découvrir 2 tendinopathies cliniques sur 23 patients. Le pourcentage d'atteintes cliniques serait de 8,7 % pour une valeur dans la littérature de 15/100 000 (100), et une atteinte échographique tendineuse de 21 sur 46, donc de 45,6 %. Ces résultats tendent à conforter les données actuelles de la littérature évoquant d'une sous estimation de la fréquence de cet effet indésirable par sous notification au centre de pharmacovigilance et une méconnaissance de cet effet secondaire. Les résultats de notre étude échographique sont en corrélation avec les résultats de l'étude IRM de Koeger (52), qui démontrent une atteinte tendineuse chez 40 % des patients mis sous F.Q. et ceci 24 heures après le début du traitement. Au 7ème jour après la mise sous fluoroquinolone, le nombre de patients avec une anomalie tendineuse est augmenté par rapport à l'étude IRM de Koeger (52). Il est probable qu'il existe un recrutement des pathologies tendineuses entre J1 et J7 et si une étude IRM était effectuée à J7, le nombre de patients avec anomalies tendineuses serait probablement équivalent à celui trouvé en échographie. La toxicité des fluoroquinolones serait de nature cumulative, mais d'autres facteurs sont intercurrents car les atteintes tendineuses symptomatiques et asymptomatiques existent dès la 24ème première heure (52, 65).

La pathologie associée fréquemment retrouvée lors de ces atteintes échographiques, est une hypertension artérielle chez 8 des 14 patients atteints, (57 %). Tous les patients ayant une HTA ont une atteinte échographique tendineuse sous F.Q. et seul un patient symptomatique a une HTA. Il ne semble pas que la littérature retrouve ce facteur comme un facteur de risque. La pathogénie de l'atteinte tendineuse par F.Q. semble obscure, mais si l'hypothèse ischémique est en partie retenue, l'HTA pourrait, par sa vasoconstriction périphérique et sa libération d'amines vasopressives, favoriser l'atteinte tendineuse sous F.Q.. Cependant tous les patients n'ont pas d'HTA et celle-ci est fréquente dans la tranche d'âge de la plupart de nos patients. De plus la nature ischémique des tendinopathies est discutée.

Des études anatomo-pathologiques plus fréquentes et plus approfondies des tendons lors des ruptures tendineuses pourraient aider à éclaircir la pathogénie des tendinopathies sous F.Q. et ainsi en préciser les principaux facteurs de risque.

En ce qui concerne le traitement, trois patients, dans cette étude, sont sous corticothérapie au long cours, et chez l'un de ces patients, des anomalies échographiques tendineuses ont été découvertes. Sept patients sur 23, dans notre étude, sont sous héparine de bas poids moléculaire et 6 patients sur 7 ont développé une anomalie tendineuse. Aucune donnée de la littérature décrit ce facteur comme "à risque de tendinopathie". La corticothérapie au long cours est un facteur de risque bien reconnu par la littérature (75,100,105).

Nos patients, dans 9 cas sur 14 cas d'atteinte échographique tendineuse, ont un syndrome inflammatoire modéré lié à leur état infectieux (69 %). Seuls deux patients avec syndrome inflammatoire n'ont pas développé d'anomalies échographiques malgré des facteurs de risque de tendinopathie (cas n°19 et 23). Cinq malades sur 14 sans syndrome inflammatoire biologique ont aussi développé des anomalies tendineuses (35 %). On pourrait considérer que l'augmentation des protéines de l'inflammation et une vasodilatation périphérique favoriseraient une concentration en F.Q. plus importante dans le tendon. Aucune donnée de la

littérature ne peut étayer cette hypothèse et il serait nécessaire d'effectuer des études de cinétique des F.Q. dans les tendons normaux et lors d'une inflammation périphérique.

Quatre patients souffrent d'insuffisance rénale lors de la mise sous F.Q. et malgré l'adaptation des doses, ils ont tous les quatre développé des anomalies échographiques tendineuses. Notre étude retrouve donc, en accord avec la littérature, ce facteur de risque.

Bien que notre étude porte sur un petit nombre de cas, certains facteurs favorisants semblent ressortir tels la prise de corticoïdes, l'insuffisance rénale, l'âge et le sport. Le syndrome inflammatoire, l'HTA et la prise d'héparine de bas poids moléculaire sont probablement des facteurs intercurrents dans notre étude.

Echographiquement, cette étude porte uniquement sur le tendon le plus touché par ces phénomènes, mais il est difficile de concevoir que les autres tendons ne sont pas le siège d'anomalies échographiques identiques ; une étude anatomopathologique montre en effet des anomalies sur un tendon cliniquement sain (47) et une étude IRM témoignant des atteintes plurifocalisées des tendons des patients asymptomatiques sous F.Q. (52). Le TA est le plus facilement repérable échographiquement avec le tendon rotulien, mais une étude sur une population plus importante et sur un nombre moins restreint de tendons semblerait nécessaire pour valider notre étude.

Les F.Q. sont des antibiotiques donnés dans des pathologies très variées allant de l'infection du tractus urinaire bas à la septicémie. Beaucoup de pathologies infectieuses sont représentées dans notre étude mais avec une prédominance d'infections urinaires. La gravité de l'état infectieux n'a pas de corollaire avec l'atteinte échographique tendineuse. Si on reprend les indications thérapeutiques, 13 patients sont traités pour une infection urinaire basse ou haute non compliquée et deux patients avec des infections urinaires compliquées (septicémie, prostatite chronique). Sur ces 15 patients, 8 ont développé une atteinte tendineuse

échographique avec une prépondérance de traitement par ofloxacine; 6 patients sur les 8 sont traités par cette F.Q. (75 %). On retrouve là de nombreux biais en ce qui concerne le recrutement des patients et le choix du traitement. La pathologie urinaire infectieuse est très fréquente en secteur hospitalier. Il est donc difficile d'affirmer que l'infection urinaire est un facteur de risque pour l'apparition d'anomalies tendineuses devant une population si petite et très ciblée avec un recrutement hospitalier restreint à quelques services.

Aucun corollaire ne semble se dégager entre l'indication, la gravité de l'infection et l'apparition d'anomalies tendineuses.

Selon notre étude on serait tenté de croire qu'il existe une relation établie entre le germe responsable de l'infection et l'atteinte échographique tendineuse sous F.Q.. L'E.Coli est le germe le plus fréquent dans notre étude car il est responsable de sept infections sur les 14 patients atteints d'anomalies échographiques mais c'est aussi le germe le plus fréquemment à l'origine des infections urinaires et ceci quelque soit l'âge du patient. Mais il est difficile de croire que le germe soit un facteur favorisant de tendinopathies sous F.Q. étant donné les biais retrouvés dans cette étude. Certains patients avec des infections à E. Coli ne développent pas de lésion tendineuse. La littérature ne fournit aucune donnée sur les germes favorisant les tendinopathies sous F.Q.. Les atteintes tendineuses de nos patients traités pour une infection à E. Coli sont très variées et n'ont aucune spécificité.

En ce qui concerne la molécule responsable de lésions échographiques tendineuses, dans notre étude, l'ofloxacine semble avoir eu le plus d'incidence sur les tendons. Elle est plus facilement prescrite pour les pathologies infectieuses dans cette classe d'antibiotiques car elle semble, dans la revue de la littérature, avoir moins d'effets indésirables que les autres F.Q.. Elle est pharmacologiquement d'utilisation plus facile étant donné que son métabolisme n'est pas hépatique et que l'adaptation des doses, chez l'insuffisant rénal, ne nécessite qu'une diminution du rythme d'administration des doses. Cela ne correspond pas aux données de la

littérature car il semble que la molécule de péfloxaciné soit la plus toxique pour les tendons (75,100,105). Nous avons cependant un biais très important : l'ofloxaciné est la molécule la plus prescrite dans notre série ainsi qu'en France actuellement (source PHARMAGEST). Notre étude n'inclut malheureusement pas de patients sous sparfloxaciné, lomefloxaciné, pefloxaciné mono-dose, rosoxaciné et énoxaciné. Ces molécules ne sont pas distribuées dans les centres hospitaliers universitaires de Limoges et de Nantes et nos patients ont tous débuté leur traitement en secteur hospitalier. Il serait probablement utile d'effectuer une étude similaire avec des patients traités par des F.Q. plus récemment sorties sur le marché français et distribuées surtout dans le secteur hors hospitalier.

	Nbr prescription	Nbre anomalies	
		cas	%
O	13	8	61
P	6	5	83
N	5	2	40
C	1	0	0

TABLEAU N° XVI

Nous avons dans notre étude deux patients ayant reçu de la péfloxaciné et de l'ofloxaciné consécutivement et ils ont développé une atteinte tendineuse échographique sans symptômes cliniques. Dans la littérature, ZABRANIECKI retrouve ce même phénomène chez un de ses patients ayant développé une tendinite clinique (100). Nous n'avons pas d'autres patients dans ce cas mais il semble que l'association des deux thérapeutiques soit néfaste pour les tendons.

En ce qui concerne le délai d'apparition de l'événement, il est compatible. Reste alors à définir ce que le mot événement prend en compte. Si l'événement est l'apparition de douleurs tendineuses, deux cas peuvent bénéficier de l'imputabilité selon les critères de **BEGAUD** (5). Seulement "l'événement" de notre étude est l'apparition d'anomalies échographiques tendineuses à J7, alors qu'à J0 les tendons sont normaux échographiquement, et ceci malgré, chez certains patients, des facteurs de risque de tendinopathie. Nous considérons alors l'événement comme l'apparition d'anomalies tendineuses asymptomatiques.

Le délai d'apparition de l'événement étant compatible, la réadministration du médicament n'ayant pas été faite dans notre étude (R0), et devant une évolution inconnue - les échographies n'ont pas été réitérées après J7 - le critère chronologique apparaît comme C1 : chronologie douteuse (Tableau III).

Les deux seuls patients symptomatiques avec des anomalies tendineuses échographiques, si l'on considère "l'événement" comme l'apparition clinique de douleur, évolueront vers une disparition des symptômes à l'arrêt du traitement, et ceci en moins de deux mois avec mise au repos des tendons. Le critère chronologique dans ce cas est C2 : chronologie plausible.

Aucun traitement de nos patients pris isolément n'interfère avec les F.Q., en ce qui concerne l'effet indésirable étudié. La prise de F.Q. est donc imputée de manière indépendante.

En ce qui concerne le critère sémiologique (Tableau IV) : si l'événement considéré est l'apparition d'anomalies tendineuses échographiques ou l'apparition de douleurs tendineuses, aucune autre explication non médicamenteuse ne peut être validée, étant donné que nos patients sont leur propre témoin à J0 et que les autres facteurs de risque des tendinopathies sont présents depuis longtemps (goutte, polyarthrite rhumatoïde, hypercholestérolémie, insuffisance rénale).

Les F.Q. peuvent être considérées comme un facteur favorisant bien validé en ce qui concerne leurs effets tendineux, la sémiologie enregistrée est alors S3, c'est-à-dire sémiologie vraisemblable.

Les autres éventualités sémiologiques, si l'on considère que les F.Q. ne sont pas un facteur très favorisant bien validé, donnent un score de S2, c'est-à-dire plausible.

Le croisement des scores chronologiques et sémiologiques obtenus précédemment donne une imputabilité intrinsèque (Tableau V) :

- plausible ou I2 lorsque l'événement est l'anomalie tendineuse échographique,
- douteuse ou I1 si les F.Q. ne sont pas considérées comme un facteur favorisant bien validé,
- vraisemblable ou I3 lorsque l'événement est la douleur tendineuse.

L'imputabilité extrinsèque est cotée à B3, l'effet des F.Q. sur les tendons étant notoire et bien décrit dans les livres de références.

Dans notre étude, les imputabilités intrinsèques allant de I1 à I3, mais plus probablement I2, donc plausibles, incriminent bien le rôle des F.Q. dans les anomalies échographiques tendineuses, notre but étant d'éviter la survenue de tendinopathie clinique (imputabilité intrinsèque à I3).

La physiopathologie de l'atteinte tendineuse sous F.Q. n'est pas clairement définie dans la littérature. Les hypothèses émises n'ont pu être validées dans notre étude, car en l'absence de rupture tendineuse et de réparation chirurgicale, aucune anatomopathologie n'a été effectuée. Cependant les facteurs de risque retrouvés, en accord avec ceux de la littérature, semblent indiquer des mécanismes complexes.

Le choix de cette étude d'effectuer une échographie de contrôle à J7 a été dicté par les données de la littérature. Il est intéressant d'examiner les patients sans aucune atteinte clinique. Or la moyenne d'apparition des symptômes est de 8 à 10 jours suivant les différentes enquêtes de pharmacovigilance.

Nous avons donc choisi de voir ces patients en échographie dans les 24 heures précédant le délai moyen d'apparition des tendinopathies cliniques en sachant que certaines personnes seraient peut-être quand même symptomatiques.

A J0, tous les tendons de nos patients sont normaux en échographie. Lorsque un tendon est retrouvé anormal, avant même toute prise de F.Q., le patient est exclu de l'étude. Un contact est pris avec le médecin prescripteur pour le prévenir des anomalies retrouvées et du risque aggravé de tendinopathie lors de la prise de F.Q.. Deux cas se sont présentés dans notre étude et le traitement par F.Q. n'a pas été mis en route au bénéfice d'autres thérapeutiques.

Notre étude a comporté de nombreuses difficultés :

- recrutement des patients en secteur hospitalier avec souvent des antécédents importants ;
- impossibilité d'avoir des patients sous différentes F.Q. ;
- étude ouvertes non effectuées en aveugle. L'échographiste savait que tous les patients étaient sous F.Q.. Les images échographiques sont vues et lues par un seul échographiste. Il est à noter qu'un patient a eu confirmation des images échographiques par une I R M qui retrouvait les mêmes anomalies tendineuses ;
- les transplantés rénaux fréquemment atteints lors de la revue de la littérature ne sont pas représentés dans notre étude ;
- aucun contrôle échographique n'a été effectué après J7 et les patients avec atteinte échographique tendineuse n'ont pas été revus en consultation, sauf un cas (n° 22), ou en échographie ;
- il n'y a pas de comparaison possible avec des études en double aveugle dans la littérature ;
- l'imputabilité est difficile à effectuer dans le cadre où il n'existe pas d'atteinte clinique sauf dans deux cas ;
- l'impossibilité déontologique de suivre des patients avec des anomalies échographiques tendineuses à J 0 ;
- étude des tendons d'Achille sans étudier les autres tendons.

Cependant, malgré tout, les études échographiques et I R M (52) semblent prouver que les F.Q. agissent très tôt sur les tendons de manière asymptomatique et qu'une grande prudence est nécessaire quant à l'utilisation de cet antibiotique. Effectuer une échographie à toute personne en vue d'une prise de F.Q. semble difficile. L'attitude logique serait d'effectuer ces échographies chez les patients avec des facteurs de risque de tendinopathie sans F.Q. et des facteurs de risque de tendinopathie avec F.Q.. L'échographie effectuée à J0 pourrait être renouvelée à J1 et J7 et si le traitement se poursuit après le 8ème jour, à J15. Les études de la littérature retrouvent souvent une atteinte avant le 15ème jour, mais aussi après l'arrêt du traitement. Une nouvelle échographie de contrôle pourra être proposée même si les échographies antérieures sont normales.

Lorsqu'une lésion tendineuse échographique est dépistée, il devient nécessaire de surveiller de manière très rapprochée les patients, à la recherche de tendinopathie clinique. Dans notre étude, seul un patient avec des anomalies tendineuses à J7, a développé, le lendemain de l'échographie, une tendinite clinique diffuse. Devant cette étude, il est donc difficile de demander l'arrêt des F.Q. lors de l'apparition de lésions échographiques étant donné le peu de passage vers une forme symptomatique. Par contre un traitement adéquat immédiat doit être mis en route lors de l'apparition des symptômes afin de diminuer le risque de rupture et le temps de guérison. Nous n'avons en effet pas eu de rupture tendineuse précédée ou non de tendinopathie clinique et le traitement de nos patientes symptomatiques a débuté aussitôt et a été très efficace puisque la guérison a été obtenue en 3 semaines.

VIII - CONCLUSION

Notre étude est une étude échographique des tendons d'Achille prospective, ouverte, incluant uniquement 23 patients à J0 et à J7 avec, malheureusement, l'impossibilité de refaire une échographie tendineuse après J7 pour surveiller l'évolutivité des lésions tendineuses. Cette étude montre la fréquence des atteintes tendineuses asymptomatiques lors des traitements par F.Q.. 60,7 % des patients ont une atteinte tendineuse échographique : 52 % asymptomatique et 8,7 % symptomatique. L'incidence dans notre étude est donc plus fréquente que celle retrouvée dans la littérature. Les femmes sont plus atteintes que les hommes et l'âge moyen des patients, avec atteinte tendineuse, qui est de 60 ans, correspond aux données de la littérature. Les lésions échographiques sont très variées et surviennent pour des indications de traitement très larges à des doses pharmacologiquement recommandées sauf dans un cas. La durée totale du traitement a peu d'intérêt dans notre étude car l'échographie est effectuée à J7 quelle que soit la durée du traitement et 17 % des traitements sont inférieurs à 7 jours donc avec une anomalie découverte après l'arrêt du traitement. Les facteurs de risque semblant ressortir dans une série comportant peu de patients, sont l'insuffisance rénale, l'âge, le sport et la prise de corticoïdes. L'hypertension artérielle, le syndrome inflammatoire et la prise d'héparine de bas poids moléculaire semblent intercurrents. L'E.Coli est le germe est le plus fréquemment responsable des infections à l'origine des anomalies tendineuses sous F.Q. sans être pour autant un facteur favorisant des anomalies échographiques tendineuses. L'ofloxacine est la F.Q. donnant, dans notre série, le plus d'atteinte échographique des TA mais l'utilisation consécutive de deux F.Q. semble néfaste pour les tendons.

La physiopathologie n'est pas étudiée dans notre étude.

Les patients ont une symptomatologie clinique simple sans signe de phlébite.

L'imputabilité semble être plausible (I₂) pour tous nos cas et vraisemblable (I₃) pour deux de nos cas.

L'apport de l'imagerie médicale est prépondérant dans le cas des tendinopathies aux F.Q ..

Il est nécessaire d'en user afin de dépister les anomalies infra-cliniques risquant de devenir symptomatiques. La gravité des symptômes n'est plus à démontrer, puisque les ruptures laissent en général des séquelles.

L'I R M proposée par certains auteurs (52) a une fiabilité connue, mais cependant son coût ne permet pas son utilisation chez tous les patients sous F.Q.

L'échographie semble donner les mêmes résultats que l'I R M à moindre coût. Il existe donc très rapidement des anomalies tendineuses sous F.Q., même asymptomatiques. Une conduite à tenir logique serait de proposer des F.Q. lors des infections à germes sensibles en respectant les indications et les contre-indications. Après décision de mise d'un patient sous F.Q., il faut dépister les sujets à haut risque de tendinopathie et chez ces patients proposer d'effectuer une échographie tendineuse et ceci à deux stades différents :

- premièrement avant la mise sous F.Q. pour dépister une anomalie tendineuse qui pourrait soit contre-indiquer la mise sous F.Q., soit nécessiter une surveillance accrue;

- deuxièmement pendant le traitement, pour permettre une surveillance tendineuse. Il est difficile dans les conditions actuelles de donner un jour de contrôle échographique mais J7 semble un jour intermédiaire et de réalisation facile.

L'apparition d'anomalies échographiques doit alors permettre une nouvelle discussion dans le rapport bénéfice/risque et faire arrêter un traitement par F.Q. si d'autres thérapeutiques sont possibles. Cependant, si l'arrêt des F.Q. est impossible, une surveillance accrue clinique et paraclinique est nécessaire avec une mise en décharge des tendons dès l'apparition des premiers signes cliniques. Selon notre étude, la mise en décharge ne semble pas actuellement nécessaire dès l'apparition des signes échographiques, bien que deux patients soient devenus symptomatiques, l'un 24 heures après la découverte d'anomalies tendineuses échographiques, l'autre 3 jours avant l'échographie tendineuse de contrôle.

Une étude échographique "en aveugle" versus d'autres antibiotiques, sur une population plus large couplée avec une étude I R M des tendons semble nécessaire afin de valider l'intérêt de l'échographie dans un traitement par F.Q..

IX - BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **ARCIERI G., GRIFFITH E., GRUENWALDT G., HEYD A., O'BRIEN B. BECKER N., AUGUST R.**
Ciprofloxacin : an update on clinical experience.
Am. J. Med., 1987, 82:381-386.
- 2 - **AUGUET T., SABALLS P., MATTAR S., FERRER E., HERNANDEZ P., DROBNIC L.**
Pefloxacin in the treatment of acute pyelonephritis.
Rev. Esp. QUIMIOTER, 1991, 4, 4:59-61.
- 3 - **BAILEY R.S., KIRK J.A., PEDDIE B.A.**
Norfloxacin induced rheumatic disease.
N.Z. Méd. J., 1983, 96:590.
- 4 - **BAILEY R.R., NATALE R., LINTON A. L.**
Nalidixic acid arthralgia.
Journal, 1972, 7, 107:604-605.
- 5 - **BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G.**
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.
Thérapie, 1985, 40:111-118.
- 6 - **BENIZEAU I., MICHOT C., DARAGON A., VOISIN L., MEJJAD O., THOMINE J.M., LE LOET X.**
Atteinte du tendon du jambier antérieur lors d'un traitement par fluoroquinolones. A propos d'un cas.
Rev. Rhum., 1994, V207, VII Congrès Français de Rhumatologie.
- 7 - **BLANCHE P., SERENI D., SICARD D., CHRISTOFOROV B.**
Tendinopathies achilléennes induites par la pefloxacin : a propos de 2 cas.
Ann. Med. Int., 1992, 5, 143 :348.
- 8 - **BLEI C.L., NIRSCHL R.P., GRANT E.G.**
Achilles tendon : U.S. diagnosis of pathologic conditions.
Radiology, 1986, 159:765-767.
- 9 - **BORDERIE P., MARCELLI C., LERAY H., MOURAD G., HERISSON C., MION C., SIMON L.**
Ruptures spontanées du tendon d'Achille après transplantation rénale : rôle favorisant des fluoroquinolones.
Rev. Rhum., 1992, 59, N°10, E22:652.
Arthritis - Rheum., Abstracts, 1992, 35, N°9S, S91:A134.
- 10 - **BORDERIE P., MARCELLI C., HERISSON C., SIMON L.**
Spontaneous rotator cuff tear during fluoroquinolone antibiotics treatment.
A report of 2 cases.
Arthritis Rheum/ Abstracts, 1993, 36, N°9 S, B 127:163.

- 11 - **BOULAY I., FARGE D., HADDAD A., BOURRIER P., CHANU B., ROUFFY J.**
Tendinopathie à la ciprofloxacine avec possibilité de rupture partielle du tendon d'Achille.
Ann. Med. Interne, 1993,144:493-494.
- 12 - **CARBON C.**
Respecter les indications reconnues des fluoroquinolones.
Conc. Med., 1993,115:822-823.
- 13 - **CAUMON J.P.**
Rupture achilléenne bilatérale sous fluméquine.
Rhumatologie, 1993,45,4:95.
- 14 - **CHASLERIE A., BANNWARTH B., LANDREAU J.M., YVER L., BEGAUD B**
Ruptures tendineuses et fluoroquinolones : un effet indésirable de classe.
Rev. Rhum., 1992,59(4):297-298.
- 15 - **COHEN DE LARA A., ROSENBERG F. STRUZ Ph..**
Trois nouveaux cas de tendinopathie achilléenne après traitement par fluoroquinolones.
Rev.Rhum., 1992,59, N°10, E23:652.
- 16 - **DANOWSKI R., CHANUSSOT J.C.**
Traumatologie du sport.
MASSON 1993, 2ème édition:228-243.
- 17 - **DEKENS-KONTER J.A.M., KNOL A., OLSSON S., MEYBOOM R.H.B., DE KONING G.H.P.**
Achilles tendinitis due to pefloxacin and fluoroquinolone derivatives (dutch).
Ned. Tijdschr, Geneskd, 1994,138,10:528-31.
- 18 - **DOLLIDAR S.M., SNODGRASS W.R.**
Potential role of fluoroquinolone in pediatric infections.
Reviews of Infectious Diseases, 1989,11,6:878-889.
- 19 - **DONCK J.B., SEGAERT M.F., VANRENTERGHEM Y.F.**
Fluoroquinolones and achilles tendinopathy in renal transplant recipients.
Transplantation, 1994,58 6:736-737.
- 20 - **DOUIDAR S.M., SNODGRASS W.R.**
Potential role of fluoroquinolone in pediatric infections.
Rev. Inf. Disease, 1989, 11, 6:878-89.
- 21 - **DUPONT A.M., PERROT S., DANG N., MENKES C.J., CHEVROT A.**
Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans les tendinopathies d'Achille induites par la pefloxacin. A propos de deux cas.
Rev. Rhum., nove. 93,, 60, 10,L08:752.

- 22 - FALT-ROLACHON I., PIREYRE C., ROLACHON A., GAUDIN P., TROUSSIER B., PHELIP X..**
Rupture bilatérale de la coiffe des rotateurs lors d'un traitement par ofloxacine. A propos d'une observation.
Rev. Rhum., 1993, 60,10,L07:752.
- 23 - FORNAGE B.D.**
Achilles tendon : U.S. examination.
Radiology, 1986,159:759-764.
- 24 - FORNAGE B.D.**
Echographie du système musculo-tendineux des membres : Atlas d'anatomie ultrasonore normale.
VIGOT, 1987.
- 25 - FRANCK J.L., BOUTEILLER G., CHAGNAUD Ph., SAPENE M. GAUTIER D.**
Rupture du tendon d'Achille chez deux adultes traités par péfloxacin dont un cas bilatéral.
Rev.Rhum., 1991,58:N°12:904.
- 26 - GERHARD-SCHLUTER M.D.**
Ciprofloxacin : review of potentiel toxicologic effects.
Am. J. Med., 1987,82:91-93.
- 27 - GERSTER J.C.**
Pathologie médicale des tendons.
Rev. Med. Suisse Romande, 1987,107:849-54.
- 28 - GILLET P., BLUM A., PIERFITTE C. , POUREL J., KESSLER M., NETTER P., ROYER J.P., GAUCHER A.**
Fluoroquinolone associated Achille's tendinitis : MRI findings.
Arthritis and Rheumatism/ Abstracts, 1993, 36, N°9 S,B128:163.
- 29 - GILLET P., BLUM A., HESTIN D., POUREL J., PIERFITTE C., MAINARD D., KESSLER R., NETTER P.**
Magnetic resonance imaging may be an asset to diagnose and classify fluoroquinolone associated Achilles tendinitis.
Fundam. Clin., Pharmacology, 1995,9:52-56.
- 30 - GILLET P., HESTIN D., RENOULT E., NETTER P., KESSLER M.**
Fluoroquinolone induced tenosynovitis of the wrist mimicking de Quervain's disease.
Br. J. Rheumatol., 1995,34:583-4.
- 31 - GONZALEZ P.J., HENWOOD J.M.**
Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use.
Drugs, 1989,37:627-668.

- 32 - GUIBERT J., DESTREE D.**
L'infection urinaire du sujet âgé. Revue générale. Traitement par la ciprofloxacine.
Med. Mal. infectieuses, 1988, 18, 3: 32-336.
- 33 - GUIBERT J.**
Les quinolones et le traitement des infections urinaires.
Gazette Médicale, 1986, 93, 16: 65-68.
- 34 - HAINAUT P.**
Fluoroquinolones et système locomoteur. A propos de complications peu fréquentes.
LOUVAIN Med., 1994, 113, 4: 293-295.
- 35 - HAINES J.S.**
Bilateral rupture of the Achille's tendon in patients on steroid therapy.
Ann. Rheum. Dis., 1983, 42: 652-4.
- 36 - HALKIN H.**
Adverse effects of the fluoroquinolones.
Rev. Inf. Dis., 1988, 10: 258-261.
- 37 - HAYEM G.**
Méthodes expérimentales d'évaluation de l'arthrotoxicité des fluoroquinolones.
Thèse de Médecine - Paris, 1992.
- 38 - HAYEM G.**
Une tendinopathie iatrogène.
Gazette Médicale, 1994, 101, 9: 15-16.
- 39 - HERAIT P.**
Tendinopathies et fluoroquinolones : évaluer le rapport bénéfice/risque et surveiller les sujets traités.
Conc. Med., 1993, 115: 823-4.
- 40 - HERNANEZ M.V., PERIS P., SIERRA J., COLLADO A., MUNOZ-GOMEZ J.**
Tendinitis por fluoroquinolonas. Descripción de dos pacientes.
Med. Clin., 1994, 103, 7: 264-266.
- 41 - HOOPER D.C., WOLFSON J.S.**
The fluoroquinolone : pharmacology, clinical uses and toxicities in Humans.
J. antimicrobial chemotherapy, 1985, 28, 5: 716-721.
- 42 - HOOPER D.D., WOLFSON J.S.**
Fluoroquinolone antimicrobial agents.
N. Engl. J. Med., 1991, 324: 384-394.
- 43 - HUSTON K.A.**
Achilles tendinitis and tendon rupture due to fluoroquinolones antibiotic.
N. Engl. J. Med., 1994, 331: 748-749.

- 44 - **JAVIER R.M., SIBILA J., KUNTZ J.L., ASCH L.**
Effets indésirables rhumatologiques des quinolones.
Sem. Hôp. Paris, 1992, 68,27-28:795-800.
- 45 - **JAWAD A.S.M.**
Cystic fibrosis and drug induced arthropathy.
Brith. J. Rheumatol., 1989,28,2:179-180.
- 46 - **JEANDEL C., MANCIAUX M.A., BANNWARTH B., PERE P.,
PENIN F., NETTER P., CUNY G.**
Arthritis induced by norfloxacin.
J. of Rheum., 1989,16,4:560-561.
- 47 - **JORGENSEN C., ANAYA J.M., DIDRY C., CANOVAS F., SERRE I.,
BALDET P., RIBARD P., KAHN M.F., SANY J.**
Arthropathies et tendinopathie achilléenne induites par la péfloxacine.
A propos d'une observation.
Rev. Rhum., 1991, 58 (9):623-625.
- 48 - **JOUGLARD J.P.**
Les ruptures tendineuses.
Dans Serratrice G. Le tendon normal et pathologique.
Séminaire de Monte-Carlo, 13 et 14 février 1976.
- 49 - **JUDET H.**
Pathologie du tendon d'Achille.
Gaz. Med. de France, 1982,89:2965-69.
- 50 - **KAHN M.F.**
Des tendinopathies en majorité liées à l'âge.
Conc.Med., 1993,115:819-822.
- 51 - **KESSELER A., LACASSIE A., HUGOT J.P., TALON P.,
THOMAS D., ASTIER L.**
Arthropathies consécutives à l'administration de péfloxacine chez un
adolescent atteint de mucoviscidose.
Ann. Pediatr. (Paris), 1989,36,n°4:275-278.
- 52 - **KOEGER A.C., CHAIBI P., ROGER B., BOUBRIT Y., ROCHE B.,
ROZENBERG S., BOURGEOIS P..**
Apport de l'IRM dans les complications tendineuses des fluoroquinolones.
Rev. Rhum., 1993, 60, N°10, L09:752, Abstract.
Arthritis - Rheum, 1993,36,S9 B19.
- 53 - **LAFON M.**
Tendinopathies et fluoroquinolones.
Conc. Méd., 1993, 115, 11:819-825.
- 54 - **LAGERGREN C., LINDHOLM A.**
Vascular distribution in the Achilles tendon : an angiographic and
microangiographic study.
Acta Chir. Scand., 1958, 116:491-495.

- 55 - LANOUX P., LEGIN C., REKSA A., PENALB A. C.**
Etude rétrospective des effets secondaires des fluoroquinolones.
Bilan sur une année (1990).
Rev. Mal. Infect., 1993,23:631-2.
- 56 - LANOUX P., LEGIN C., REKSA A., HEINDL M.C., PENALBA C.**
Effets secondaires des fluoroquinolones.
Etude rétrospective sur l'année 1992.
Sem. Hôp. Paris, 1993,69, n°35:1273-1276.
- 57 - LEE W.T.**
Ciprofloxacin associated bilateral Achilles tendon rupture.
Aust. N.Z. J. Med., 1992,22,5:500.
- 58 - LEFEBVRE E., POURCELOT L.**
Echographie musculo-tendineuse.
MASSON, juillet 1989.
- 59 - LE HUEC J.C., SCHAEVERBEKE T., CHAUVEAUX D., RIVEL J.,
DEHAIS J., LE REBELLER A.**
Epicondylitis after treatment with fluoroquinolone antibiotics.
Bone Joint Surg. [Br], 1995,77-B:293-5.
- 60 - LERAY H., BORDERIE P., MOURAD G.**
Fluoroquinolones : a risk factor for tendon rupture in older renal transplant recipients
Nephrology dialysis.Transplantation, 1993,8,9:1043.
- 61 - LERAY H., MOURAD G., CHONG G., MARCELLI C., BORDERIE P.,
MION C..**
Ruptures spontanées du tendon d'Achille après transplantation rénale : rôle des fluoroquinolones.
Presse Méd., 1993,22,n°36:1834.
- 62 - LEVEL C., CADENNE M., PAC SOO F., CREUZE S., LEGUEN E.,
MOREL D., POTAUX L.**
Tendinopathie bilatérale d'Achille avec rupture partielle chez un transplanté rénal traité par ciprofloxacin.
Sem. Hop. Paris, 1994,70:535.
- 63 - Mc EWAN S.R., DAVEY P.G.**
Ciprofloxacin and tenosynovitis.
Lancet, 1988,15:900.
- 64 - Mc QUEEN C.A., WILLIAMS G.M.**
Effects of quinolone antibiotics in tests for genotoxicity.
Am. J. Med., 1987,82:94-96.
- 65 - M'BAPPE P., HAYEM G., KAHN M.F..**
Effets indésirables des quinolones sur l'appareil locomoteur.
Actualités Rhumatologiques, 1993, 302-310.
Expansion Scientifique Française.
Encyclop. Med. Chir. (Paris, France), Appareil Locomoteur, Fa 14 292 A10.

- 66 - MEYBOOM R.H.B., OLSSON S., KNOL A., DENKENS-KONTER J.A.M., DE KONING G.H.P..**
Achilles tendinitis induced by pefloxacin and other fluoroquinolone derivatives.
Pharm. Epidem. Drug. Safety, 1994,3:185-189.
- 67 - MODAI J.**
Péfloxacin : bilan et perspectives cliniques.
Rev. Med. Interne, 1986,7:205-210.
- 68 - MONTASTUC J.L.**
Actualités en pharmacovigilance. Arthralgies sous fluoroquinolones.
Revue ADPHSO, 16,3 :1-2.
- 69 - OLLIER S., LAROCHE M., ARLET P., MONTANE P., DURROUX R., LE TALLEC Y.**
Arthropathie à la péfloxacin. A propos d'une observation.
Etude histologique de la synoviale.
Rev. Rhum., 1990,57,n°9:671.
- 70 - PACLET J.P., SAILLANT G., BENAZET J.P., MARTINET P.**
Le traitement percutané des tendinites d'Achille.
Rhumatologie, 1994,46 :129-131.
- 71 - PERROT S., ZIZA J.M., DE BOURRAN-CAUET G., DESPLACES N., LACHAND A.T.**
Nouvelle complication liée aux quinolones : la rupture du tendon d'Achille.
Presse Med., 1991,20:1234.
Rev. Rhum., 1991, 58 (10), 727-125.
- 72 - PERROT S., KAPLAN G., ZIZA J.M.**
Trois cas de tendinite achilléenne sous péfloxacin dont deux avec rupture.
Rev. Rhum.,1992,59,n°2:162.
- 73 - PERROT S., ZIZA J.M, KAPLAN G., CHAZERAIN P.**
La tendinite d'Achille. Nouvelle complication liée aux quinolones : 3 cas dont 2 avec rupture.
Rev. Med. Interne, 1992,13,3:531.
- 74 - PERTUISET E., LENOIR G., JEHANNE M., DOUCHAIN F., GUILLOT M., MENKES C.J..**
Tolérance articulaire de la péfloxacin et de l'ofloxacin chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose.
Rev. Rhum., 1989,56(11):735-740.
- 75 - PIERFITTE C., GILLET P., ROYER R.J.**
More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture.
Engl. J. Med., 1995,332:193.

- 76 - PRO VELEGIOS S. M., ARKAKIS P., CAMBOUROGLOU G., CHOUMIS G., DOUNIS E.**
Bilateral, spontaneous rupture of the quadriceps tendon in chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism : report of five cases.
Arch. Anat. Cytol. Pathol., 1991,39:228.
- 77 - QUINN S.F., MURRAY W.T., CLARK R.A., COCHRAN C.F.**
Achilles tendon : M.R. imaging at 1,5 Tesla
Radiology 1987,164:767-770.
- 78 - RADANT J.M., RANDALL, MARCHBANCKS C., DUDLEY M.N.**
Interactions of fluoroquinolones with other drugs : mechanism, variability, clinical significance and management.
Clin. inf. Disease, 1992,14:272-84.
- 79 - RIBARD P., AUDISIO F., DE BANDT M., KAHN M.F., PALAZO E., MEYER O.**
Cinq cas de tendinite d'Achille, dont 2 avec rupture, au cours de traitements par les fluoroquinolones.
Rev. Rhum., 1991, 58,n°10,126:728.
- 80 - RIBARD P., KAHN M.F.**
Rheumatological side effects of quinolones.
Baillière's clinical rheumatology, 1991,5,1:175-191.
- 81 - RIBARD P., AUDISIO F., KAHN M.F., DE-BANDT M., JORGENSEN C.**
Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy.
J. Rheumatol., 1992,19:1479-1481.
- 82 - RODINEAU J.**
Evaluation clinique des tendinopathies.
Med. et Hyg., 1994,52:632-633.
- 83 - ROLLAND E., SAILLANT G.**
Tendinopathies achilléennes et fluoroquinolones.
Traumatologie du Sport, 1993,10,3:175-8.
- 84 - ROSE T.F., BREMNER D.A., COLLINS J., ELLIS-PEGLER R., SAACS R., RICHARDSON R., SMALL R.**
Plasma and dialysate levels of pefloxacin and its metabolites in CAPD patients with peritonitis.
Journal of antimicrobial chemotherapy, 1990,25:657-664.
- 85 - ROSE T.F., ELLIS-PEGLER R., COLLINS J., SMALL M.**
Oral pefloxacin mesylate in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis associated peritonitis : an open non comparative study.
Journal of anti-microbial chemotherapy, 1990, 25:853-9.

- 86 - ROUVIERE H. DELMAS A.**
Traité d'Anatomie humaine.
MALOINE, 1975.
- 87 - ROYER R.J., PIERFITTE C., HANESSE B., CHOISY H.**
Tendinopathies et fluoroquinolones. Commission nationale de pharmacovigilance du 17.12.1992.
- 88 - ROYER R.J., PIERFITTE C., NETTER P.**
Features of tendon disorders with fluoroquinolones.
Thérapie, 1994,49,1:75-76.
- 89 - SABLE C.A., SCHELD W. M.**
Fluoroquinolones : how to use (but not overuse) these antibiotics.
Geriatrics, 1993,48,6:41-51.
- 90 - SAILLANT G., THOREUX P., BENAZET J.P., ROY-CAMILLE R.**
Pathologie du tendon d'Achille (tendinopathies, ruptures et plaies).
(Paris, France), Appareil Locomoteur 14090 A¹⁰,3-1989,8p.
- 91 - SCHLUTER G.**
Ciprofloxacin : review of potential toxicologic effects.
Am. J. Med., 1987,82:91-93.
- 92 - SEIGNEURIC C., PLANTAVID M., BOUYGUES D., CASSOU M., AMAR J., CASCARIGNY F.**
Manifestations articulaires sous péfloxacine chez l'adolescent.
La Presse Médicale, 1990,19, n°9:428.
- 93 - SIMON-GUYOT.**
Pefloxacin : 5 ans. Spontaneous adverse reactions reporting form french hospital.
1st Internat. meeting on Pefloxacine : LISBON 1990.
- 94 - SMITH C.R.**
The adverse effects of fluoroquinolones.
Jour. Anti-microbial chemotherapy, 1987,19:709-712.
- 95 - STAHLMANN R., LODE H.**
The quinolone.
Academic Press Linuted:201-233.
- 96 - TONOLLI-SERABIAN I., MATTEI J.P., POET J.L., TRIVES M., ROUX H.**
Rupture de la coiffe des rotateurs au cours d'un traitement par quinolone.
In : PELISSIER J., SIMON L., RODINEAU J., eds : Pathologie de la coiffe des rotateurs de l'épaule.
Paris - MASSON, 1993:147-150.
- 97 - VAN-LINTHOUDT D., ORO A.D., OTT H.**
Bilateral Achilles tendinitis associated with quinolone treatment.
Schweiz - Rundsch Med. Prax., 1994,83,8:201-202.

- 98 - VEYSSIER P.**
Les fluoroquinolones : avantages, inconvénients et indications chez le sujet âgé.
Infectiologie, 1990,33:8-12.
- 99 - WISTROM J., NORBY S.R., BURMAN L.G., LUNDHOLM R., JELLHEDEN B., ENGLUND G.**
Norfloxacin versus placebo for prophylaxis against traveller's diarrhoea.
Brit. Society Antimicrobial Chemotherapy, 1987,20:563-574.
- 100 - ZABRANIECKI L., NEGRIER I., VERGNE P., BONNET C., BERTIN P., TREVES R.**
Tendinopathies aux fluoroquinolones : à propos de 6 cas. Revue de la littérature.
J. of Rheum., 1996,23,3:516-20.
- 101 - ZIZA J.M., PERROT S., CHAZERAIN P., DESPLACES N.**
Effets rhumatologiques indésirables des fluoroquinolones.
Rhumatologie, 1992:115-116.
- 102 - Les fluoroquinolones**
Direction de la pharmacie et du médicament.
Conc. Méd. , 1993,11:811.
- 103 - Centre de Pharmacovigilance de Marseille.**
A propos de 7 cas de cryodysesthésies.
Rev. Prescrire, 1996,16,159:136.
- 104 - Centre de Pharmacovigilance de Nancy et Reims.**
Effets neuropsychiatriques des fluoroquinolones.
Rev. Prescrire, 1996,16,159:136-7.
- 105 - Centre de Pharmacovigilance de Créteil.**
Effets indésirables des fluoroquinolones.
2ème Symposium européen de pharmacovigilance - PARIS - nov. 1992 :
Abstract 72.
- 106 - Communications personnelles.**
- 107 - GUERIN B., GRATEAU G., DEJAGER S., DYONISSOPOULOS A., DEHARBE S., DURAND M.**
Rupture du tendon du long biceps secondaire à la prise de fluoroquinolone.
Rev. Med. Int., 1994,15,3, 423 s,Poster 120.

LISTE DES ABREVIATIONS

- A.I.N.S. : Anti-Inflammatoires non Stéroïdiens.
- A.M.M. : Autorisation de Mise sur le Marché.
- A.V.K. : Antivitamine K.
- BAAR : Bacille Alcool-Acido-résistant.
- BG (+) : Bacille Gram plus.
- BG (-) : Bacille Gram moins.
- C. : Ciprofloxacine.
- C.M.I. : Concentration Minimale Inhibitrice.
- CG (+) Cocci Gram plus.
- CG (-) : Cocci Gram moins.
- E. : Enoxacine.
- E. Coli : Escherichia Coli.
- F.Q. : Fluoroquinolone.
- Gamma GT : Gamma glutamyl transferase.
- G.B. : Globules blancs
- HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- H.T.A. : Hypertension artérielle.
- I.R.M. : Image par résonance magnétique.
- L. : Lomefloxacine.
- N. : Norfloxacine.
- O. : Ofloxacine.
- P.A.L. : Phosphatases alcalines.
- P. : Péfloxacine.
- P.R. : Polyarthrite Rhumatoïde.
- R. : Rosoxacine.
- S. : Sparfloxacine.
- T.A. : Tendon d'Achille.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION

II - LES FLUOROQUINOLONES

A - Intérêt thérapeutique

- 1) Action antibactériologique
- 2) Activité et spectre anti-bactérien
- 3) Cinétique
- 4) Diffusion tissulaire

B - Effets secondaires indésirables

- 1) Effets secondaires systémiques
- 2) Manifestations ostéo-articulaires

C - Les critères d'imputabilité

D - Contre-indications

E - Interactions médicamenteuses

F - Indications

- En ambulatoire
- En secteur hospitalier

G - Les posologies courantes

III - LES TENDONS

A - Les tendons en général

B - Le tendon d'Achille

- Anatomie
- Vascularisation
- Innervation

C - Anatomie descriptive

- 1) Embryologie
- 2) Histologie
- 3) Les rapports anatomiques du tendon d'Achille
- 4) Anatomie fonctionnelle

IV - LES TENDINITES

A - Signes cliniques

- 1) Interrogatoire**
- 2) Examen clinique**

B - Facteurs de risque

C - Diagnostic différentiel

D - Diagnostic paraclinique

- 1) L'imagerie traditionnelle : la radiographie, la xérorgraphie, le scanner**
- 2) L'échographie**
 - normale**
 - artéfacts et pièges**
 - pathologique**
- 3) L'I R M**
 - normale**
 - pathologique**

E - Traitement - Evolution

- le traitement médical**
- le traitement orthopédique**
- le traitement chirurgical**

F - Les tendinites aux fluoroquinolones

- 1) Historique**
- 2) Revue de la littérature**

V - ETUDE

A - Buts de notre étude

B - Patients et méthodes

1) Patients

- critères d'inclusion
- critères d'exclusion

2) Méthode

- recueil des données
- matériel utilisé
 - . Echographe
 - . Imageur par résonance magnétique

C - Analyse

VI - RESULTATS

VII - DISCUSSION

VIII - CONCLUSION

IX - Bibliographie

Abréviations utilisées

Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissante envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 15

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Nom : **PIERLOT - DIXNEUF**

Prénom : **Véronique**

TITRE :

“Etude prospective échographique des tendons d’Achille
des patients sous Fluoroquinolones”

Résumé

Cette étude prospective ouverte concerne l'échographie des tendons d'Achille de 23 patients traités par fluoroquinolone. Les patients avec atteinte échographique tendineuse représentent 60,7 % : 52 % avec atteinte asymptomatique et 8,7 % avec atteinte symptomatique. Les femmes sont les plus atteintes. L'âge moyen des patients avec atteinte tendineuse est de 60 ans. Les lésions échographiques sont très variées et apparaissent au cours de traitements à des doses pharmacologiquement recommandées. La fréquence des symptômes est corrélée au nombre des anomalies échographiques associées. En concordance avec la littérature, les facteurs de risque sont l'âge, l'insuffisance rénale, la prise de corticoïdes et le sport. L'hypertension artérielle, le syndrome inflammatoire et la prise d'héparine de bas poids moléculaire semblent constituer aussi des facteurs favorisants. L'ofloxacine et la péfloxacinine paraissent plus toxiques pour les tendons. L'utilisation consécutive de ces deux fluoroquinolones est encore plus néfaste. L'échographie, moins coûteuse que l'IRM, peut être d'un apport déterminant dans la surveillance des patients ayant des facteurs de risque de tendinopathie sous fluoroquinolone. Des anomalies tendineuses échographiques découvertes avant traitement, peuvent contre-indiquer l'utilisation des fluoroquinolones.

Mots clés

Fluoroquinolone
Tendinopathie
Echographie tendineuse