



ELSEVIER

CAS CLINIQUE

**Néphrologie
& Thérapeutique**

www.elsevier.com/locate/nephro

Les insuffisances rénales aiguës aux quinolones. Revue générale à propos d'une observation avec cristallisation liée à la ciprofloxacine

Fluoroquinolone induced acute renal failure. General review about a case report with crystalluria due to ciprofloxacin

Richard Montagnac ^{a,*}, Claude Briat ^b, Francis Schillinger ^a,
Hervé Sartelet ^c, Philippe Birembaut ^c, Michel Daudon ^d

^a Service de néphrologie-hémodialyse, centre hospitalier de Troyes, 10003 Troyes cedex, France

^b ATIR, clinique Rhône-Durance, Avignon, France

^c Laboratoire d'anatomie pathologique, CHRU de Reims, France

^d Service de biochimie A, hôpital Necker, France

MOTS CLÉS

Fluoroquinolones ;
Insuffisance rénale
aiguë ;
Néphrite interstitielle
aiguë ;
Nécrose tubulaire
aiguë ;
Cristallurie

KEYWORDS

Fluoroquinolones;
Acute renal failure;
Acute interstitial
nephritis;
Acute tubular
necrosis;
Crystalluria

Résumé Une insuffisance rénale aiguë survient chez une femme de 58 ans très rapidement après l'absorption de deux comprimés de 500 mg de ciprofloxacine, sans facteur de risque identifiable. L'histologie ne retrouve pas de néphropathie interstitielle aiguë mais une nécrose épithéliale tubulaire associée à des dépôts d'une substance identifiée en analyse infrarouge comme de la ciprofloxacine. L'évolution en est favorable. Cette observation est l'occasion de rappeler les différentes formes d'atteinte rénale observées avec les quinolones et d'avancer quelques pistes de réflexion quant aux précautions de prescription et de surveillance.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract A 58 year-old woman developed an acute renal failure very quickly after ingestion of two 500 mg tablets of ciprofloxacin, without any other identifiable risk factor. Renal biopsy was performed. No sign of acute interstitial nephritis was observed but tubular lesions were found, accompanied by deposits of a brown-yellowish substance identified by infrared microscopy as a ciprofloxacin salt. The outcome was favourable. This observation gives the opportunity to remind the different forms of quinolone-induced renal injury and to discuss the possible ways for preventing renal side-effects related to the quinolone use.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : richard.montagnac@ch-troyes.fr (R. Montagnac).

Introduction

L'absence de certitudes sur les facteurs prédisposants et les mécanismes étiopathogéniques des insuffisances rénales aiguës aux fluoroquinolones nous incite à rapporter cette observation. En effet, l'expansion des prescriptions de cette famille d'antibiotiques risque de voir augmenter ses effets secondaires. Ainsi, sans alourdir inconsiderablement leur emploi, pourraient se dégager certaines précautions d'emploi et de surveillance adaptées aux circonstances dans lesquelles ces antibiotiques sont prescrits.

Observation

Présentant une cystite à colibacille avant son départ en vacances, cette femme de 58 ans s'est autotraitée par mictasol. À son arrivée sur son lieu de villégiature, elle se plaint, trois jours après, de douleurs lombaires importantes qui, malgré l'absence de fièvre, font craindre une pyélonéphrite aiguë au médecin consulté qui lui prescrit de la ciprofloxacine à raison de 2 fois 500 mg par jour. Peu après la prise du premier comprimé (J1 à 16 heures), la patiente émet, sans autre symptôme, des urines foncées bouillon sale, brunes et, dès le deuxième comprimé pris vers minuit, présente une oligurie et une douleur du flanc droit différente de la douleur précédente. Elle continue le traitement à j2 et, devenue quasi anurique, se fait hospitaliser à j3.

L'interrogatoire ne note, comme antécédents, qu'une hernie hiatale avec reflux gastro-œsophagien traitée depuis cinq ans par 20 mg d'ésoméprazole par jour (Inexium®), une diverticulose colique et des accès de palpitations traités par 160 mg de sotalol (Sotalex®) par jour. L'examen clinique note une douleur du flanc droit à la palpation, un fébricule à 37°8 °C, une pression artérielle à 130/70 mmHg et une quasi anurie, sans rétention hydrosodée. Une colique néphrétique droite est évoquée.

La biologie révèle une insuffisance rénale aiguë : créatininémie à 478 µmol/l, clairance de la créatinine à 13,1 ml/mn et azotémie à 16,6 mmol/l. Le ionogramme sanguin et la calcémie sont normaux, la phosphorémie élevée à 2,88 mmol/l. À la NFS, il n'existe pas d'anémie mais une hyperleucocytose à 13040/mm³, de formule normale, sans éosinophilie (0,8 %) ce qui sera le cas tout au long de l'évolution. La CRP est à 119 mg/l et la VS à 80-105. L'ECBU retrouve du colibacille à un taux significatif (10⁶/ml avec une leucocyturie et une hématurie respectivement à plus de 8 millions et plus de 64 000 éléments/ml).

L'échographie rénale évoque la présence d'un microcalcul au niveau du rein droit mais, comme au scanner abdominopelvien sans injection, les deux reins sont de taille normale et symétrique, aux contours réguliers, au parenchyme homogène, sans dilatation des cavités ni des uretères. L'échodoppler des artères rénales ne met aucun signe de sténose en évidence.

Compte tenu de l'absence d'autres éléments et de la chronologie événementielle rapportée par la patiente, et bien qu'elle n'ait a priori jamais eu de prescription antérieure de quinolones, une néphropathie interstitielle aiguë à la ciprofloxacine est évoquée. Ce traitement est arrêté après la prise du comprimé du matin de j4.

Préférant revenir dans sa région d'origine, la patiente nous est transférée à j5, la créatininémie étant à 768 µmol/litre. L'oligoanurie avoisine les 100 cc/jour.

Du fait d'une créatininémie à 805 µmol/litre, une corticothérapie est instituée à j7 par 60 mg de prednisolone par jour, associée, en raison d'une prise de poids de plus de 4 kg, à 2 fois 250 mg de furosémide per os par jour.

Le complément de bilan, à la recherche d'une étiologie, sera normal ou négatif : complément total et ses fractions, anticorps antinucléaires et antiDNA natif, ANCA, ASLO, haptoglobine et recherche de schizocytes, protidogramme, CPK, ACE, CA 19,9, CA 125. On notera simplement, à j6, une leucocyturie à 90 000/mn (puis à 142< 000/mn à j15), sans germe et sans hématurie, et une protéinurie à 1,50 g par 24 heures, faite de 70,5 % d'albumine et qui s'annulera dès j8. La phosphorémie restera longtemps élevée, aux environs de 2,9 mmol/l, contrastant avec une calcémie toujours normale. Par ailleurs, les gamma GT seront transitoirement supranormales à 50 (N : 7-32) sans autre anomalie du bilan hépatique et les LDH augmentées à 218 U/l à j5 puis 492 à j6 (N : 135 à 214).

La ponction biopsie rénale réalisée à j9 va montrer de multiples lésions tubulaires (Figs. 1-3). Tout d'abord une nécrose épithéliale aiguë avec vacuolisation et détachement des cellules épithéliales tubulaires. Cette nécrose est associée à des phénomènes régénératifs épithéliaux avec la présence de rares mitoses. Quelques tubes contiennent des cristaux biréfringents en lumière polarisée et, de façon focale, certains tubes présentent des vacuoles cytoplasmiques contenant une substance brun jaunâtre. Cette même substance peut être retrouvée dans la lumière tubulaire. En analyse infrarouge, les foyers cristallins polarisants s'avèrent être des cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) et la substance brun jaunâtre, de la ciprofloxacine sous forme de sel de magné-

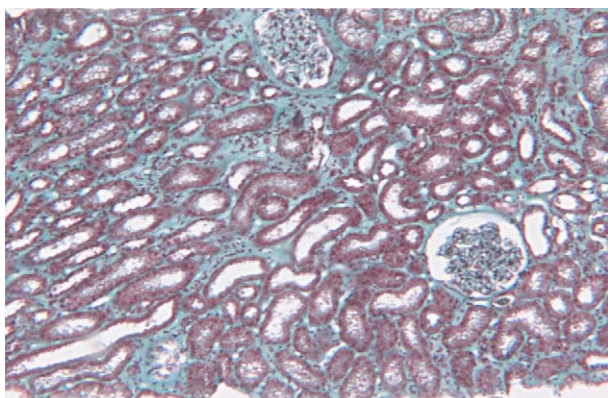


Figure 1 Fibrose interstitielle sans lésion inflammatoire aiguë (TVL $\times 100$).

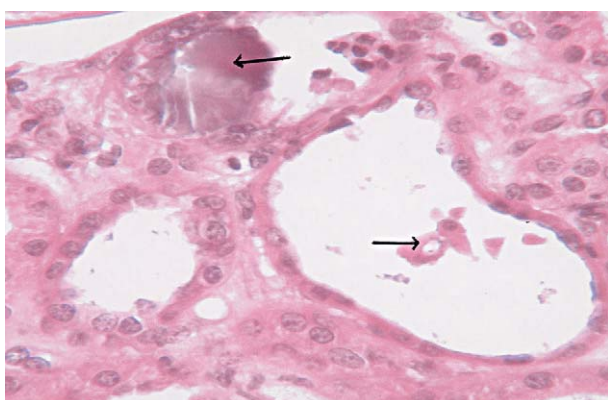


Figure 2 Cristaux dans la lumière des tubes, nécrose épithéliale tubulaire avec cellules desquamantes (HES $\times 400$).



Figure 3 Vacuoles brun-jaunâtre intracytoplasmiques de cellules épithéliales tubulaires normales ou en desquamation (HES $\times 400$).

sium. Le reste du parenchyme rénal semble peu altéré avec un interstitium discrètement oedémateux, des vaisseaux normaux et des glomérules non prolifératifs et discrètement ischémiques. L'examen en immunofluorescence directe ne montre pas de dépôt significatif.

Sur le plan évolutif, la diurèse passera de 0,5 l (à j6) à 1 l (à j7) puis 2 l à j8 pour se maintenir ensuite aux environs de 1,8 l par jour. Le furosémide sera

progressivement diminué puis arrêté à j18. Au vu des résultats histologiques et de l'évolution favorable, la prednisolone, à 50 mg à j11, sera assez rapidement diminuée (40 mg à j14, 20 mg à j16) pour être arrêtée à j18. La patiente sortira du service à j19. À j31, la créatininémie est normale à 102 $\mu\text{mol/l}$, la protéinurie et le débit HLM négatifs.

Commentaires

Effets secondaires des fluoroquinolones [1-21]

Ces antibiotiques sont très prescrits du fait de leur spectre microbien, de leur efficacité et de leur réputation de faible toxicité. Elles sont pourtant, dans 6,4 à 14 % des prescriptions, à l'origine de certains effets secondaires qui risquent de croître en nombre avec l'expansion des prescriptions : signes neurologiques, réactions cutanées voire anaphylactiques parfois graves et même mortelles, hépatites, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), anémie hémolytique soit auto-immune soit liée à un déficit en G6PD.

Effets rénaux

Chez l'animal, rats, singes et chiens en particulier, les études de toxicité [3,12,14,22,23] ont montré, en général pour de fortes doses mais aussi selon le produit et l'animal testé, la possibilité de réactions rénales à corps étrangers, induites par des cristaux : altération de la fonction rénale, hématurie, augmentation du poids des reins, néphrite interstitielle, microcristallurie en urine alcaline, dilatation des tubes avec pigmentation de l'épithélium tubulaire. Ces modifications tubulaires, provoquées par des précipités cristalloïdes, sont interprétées non comme un effet toxique direct du produit mais comme une réaction inflammatoire secondaire à la précipitation intratubulaire de ces cristaux.

L'expérimentation humaine indique que la ciprofloxacine est rapidement absorbée au niveau de l'intestin avec une biodisponibilité de 80 %. Quarante à 50 % de la dose ingérée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Son impact sur le rein paraissait rassurant [1,2,8,24-26], avec parfois cristallurie, hématurie et augmentation, modérée et transitoire, de la créatininémie et/ou de l'azotémie (la ciprofloxacine, en modifiant la sécrétion tubulaire active, peut interférer sur la sécrétion de créatinine et d'urée et par conséquent diminuer leur élimination [27]), avant que ne soient rappor-

tées, dès mise sur le marché, diverses atteintes plus sévères : néphrites interstitielles de types et mécanismes variés, atteinte tubulaire toxique, affections systémiques dont l'un des volets est une insuffisance rénale aiguë.

La ciprofloxacine est le produit le plus incriminé du fait de sa place prépondérante dans les prescriptions, mais les autres quinolones sont aussi concernées [7,11,28-30] : la levofloxacine [30-33], la norfloxacine [33-36], l'ofloxacine [37-39], la pefloxacine [10,28] et la temafloxacine [19,20,40]. Il s'agit donc d'un probable effet de classe, même si certains pensent que le risque de néphrotoxicité n'est pas identique d'un produit à l'autre [29,41]. Par prudence, observer un accident lié à une quinolone chez un patient doit le faire considérer comme susceptible aux autres et éviter leurs prescriptions ultérieures [33].

Par ailleurs, la reconnaissance de tels accidents doit être sous estimée du fait d'un début progressif des troubles, de la rareté de l'oligurie [4,10,29,41,42] comme du retentissement sur les paramètres circulatoires, et d'une récupération spontanée possible. À l'inverse, la récupération de la fonction rénale peut être incomplète [5] et nécessiter le recours à la dialyse [10,20,21]. Enfin, certains patients polypathologiques sont décédés mais sans que la relation avec l'IRA ne soit prouvée [5,28].

Les mécanismes responsables de la détérioration rénale

Ces mécanismes ne sont pas toujours formellement identifiés d'autant que, si certains patients ont bénéficié d'une biopsie rénale [2,5,10,13,21,30,32,34,35,43-53], elle n'a pas été réalisée chez beaucoup d'autres, certaines situations la contre-indiquant [32].

Néphrite interstitielle aiguë

Une néphrite interstitielle aiguë est l'atteinte la plus fréquemment évoquée [10,27,34,35,42-47,50,52,54-57].

- Depuis le premier cas histologiquement documenté, rapporté en 1988 [43], elle est le plus souvent étiquetée immunoallergique [1-3,13,21,27,32,34,35,42-48,51,54,55,58-61] du fait d'une similitude avec les néphrites interstitielles aiguës médicamenteuses : fièvre, éruption cutanée, arthralgies, douleurs lombaires, éosinophilie, faible protéinurie, hématurie parfois macroscopique, leucocyturie, éosinophilurie, insuffisance rénale généralement non oligurique [59]. Lorsqu'une biopsie rénale est réalisée, elle confirme l'importance de l'atteinte interstitielle et l'absence d'atteinte glomérulaire [54].

Attribuée à une réaction d'hypersensibilité soit directe soit médiée par des facteurs humoraux et cellulaires [18,20,27,35], cette néphrite n'est pas dose-dépendante et survient dans les heures à dix jours après le début du médicament responsable [29]. Le traitement consiste en l'arrêt du produit, en une réhydratation et parfois au recours à la dialyse. Les corticoïdes ont pu être utilisés [23,43,45,47,50-52,56,57] mais restent controversés pour certains [35]. La fonction rénale récupère le plus souvent mais pas toujours [21].

- Dans certains cas, cette néphrite interstitielle survient sans élément d'hypersensibilité [10,27] mais chez des patients ayant une pathologie rénale sous-jacente. Dans ce registre, un cas paraît proche du nôtre [55] par la survenue de douleurs lombaires bilatérales, d'une oligurie et d'une fièvre, deux heures seulement après la première prise, ainsi que par la découverte de cristaux jaune orange dans les urines. Expérimentalement comme en clinique, a été démontrée, pour différentes quinolones, la présence de cristaux dans les reins et les urines, soit asymptomatique, soit s'accompagnant d'une insuffisance rénale modérée et réversible [3,25]. Plusieurs auteurs ont avancé l'hypothèse que la néphrite interstitielle correspondait à une réaction inflammatoire au corps étranger que représente la précipitation cristalline dans les reins [10,14,27,42-46,52,54]. Menée chez des rats et des singes dont l'urine est spontanément alcaline, l'expérimentation animale [3,12,23,25,62] a précisé que, dans ce milieu particulier, la ciprofloxacine précipite des complexes urinaires contenant ses métabolites, du magnésium et des protéines, mais les posologies nécessaires pour observer une telle cristallurie varient selon le produit, son administration (les bolus sont plus à risque que les infusions lentes) et l'animal étudié. Les cristaux ainsi générés sont quasi insolubles à pH neutre ou alcalin (pH = 7,4) et des dégâts tubulaires surviennent secondairement par réaction à corps étranger. Lors d'un essai humain [25], une prise unitaire de 1 g de ciprofloxacine induit une cristallurie lorsque l'alcalinisation des urines, concomitamment induite, amène le pH urinaire au dessus de 7,3. En revanche, après acidification des urines ou pour une prise unitaire de 500 mg, il n'y a pas de cristallurie.

Ces cristaux sont essentiellement composés de ciprofloxacine, sous forme inchangée, et de sel de magnésium. Le rôle de ce dernier dans le phénomène de cristallisation est discuté. Ce phénomène a été aussi retrouvé chez l'homme

pour la norfloxacin et la tosufloxacin [63]. Théoriquement, l'homme est protégé par le fait qu'en régime habituel, ses urines sont rarement aussi alcalines, et que les prises unitaires de ciprofloxacine sont généralement inférieures à 750 mg. Ceci a pourtant été battu en brèche par certaines observations. Si l'on excepte d'éventuelles circonstances diététiques, pathologiques (infections urinaires à germes uréasiques) ou médicamenteuses où les urines sont rendues alcalines, il est possible que, dans des néphropathies à leur début, donc non encore diagnostiquées, il existe un défaut d'acidification tubulaire donnant des urines alcalines ou neutres dans lesquelles pourrait survenir une telle cristallisation [52]. Il faudrait donc penser à cette hypothèse lors de prescriptions en cas d'insuffisance rénale modérée.

Par ailleurs, chez une patiente infectée chronique traitée de façon prolongée par tosufloxacin, des lithiases vésicales multiples se sont avérées constituées essentiellement de ce produit et de phosphate de calcium [63].

Enfin, en 2000, une publication [64] rapporte un cas d'insuffisance rénale aiguë par obstacle lithiasique bilatéral dont l'analyse a montré 85 % de ciprofloxacine et seulement 15 % d'acide urique.

Ceci n'est pas sans rappeler les insuffisances rénales aiguës à la glafénine dont certaines étaient de mécanisme immunoallergique mais d'autres liées à la précipitation d'acide glafénique dans les tubes rénaux, ces calculs pouvant être soit purs soit mixtes par dépôt du médicament sur des calculs métaboliques préexistants.

- Histologiquement ont été aussi présentés quelques cas de *néphrite interstitielle granulomateuse* [30,49,53] avec des granulomes formés par une infiltration nodulaire de la taille d'un glomérule et une infiltration cellulaire par des histiocytes, des lymphocytes T et parfois des cellules géantes multinucléées. Peuvent s'y associer des lésions glomérulaires ou de vascularite.
- Des lésions de *vascularite par hypersensibilité* [15,30,32,38,49,51,65] ont pu être décrites, associées ou non à des néphrites interstitielles aiguës.
- Enfin, ont été rapportés de très rares cas de néphrites interstitielles aiguës avec anémie hémolytique [16,21,66], de maladie sérique [67] et des affections systémiques [19,20] où, à une hémolyse, se combinent souvent insuffisance rénale aiguë, troubles de la coagulation à type de CIVD et perturbations hépatiques. Ces formes sont vraisemblablement à rapprocher de ce qui

est connu sous le nom de « syndrome de la temafloxacin » [29,40] mais qui peut aussi survenir, moins fréquemment, avec la ciprofloxacine, la norfloxacin et l'ofloxacine [11].

Toxicité directe des quinolones

Cette toxicité est bien entendu envisagée dans les cas de surdosage évident [53,57,59], la biopsie rénale [53] permettant d'observer une nécrose tubulaire aiguë avec prédominance d'une apoptose des néphrons distaux, en l'absence de cristaux.

Mais, même si l'expérimentation humaine, à posologie standard pendant sept jours [68], n'a pas permis de constater de signes de toxicité tubulaire, l'hypothèse d'une toxicité directe a été retenue pour des posologies normales voire réduites [16], comme chez notre patiente, puisqu'ont pu être mises en évidence des lésions tubulaires avec œdème interstitiel [1,2,9,27,28,34,69]. Les patients concernés présentaient-ils un déficit d'élimination comme l'évoque Gerritsen dans son observation [2] ? Celle-ci se caractérise par des douleurs bilatérales, pas d'atteinte tubulo-interstitielle ni glomérulaire mais, en microscopie électronique, des vacuoles épithéliales dans les tubes distaux, ressemblant à la néphrotoxicité des aminosides chez le rat. De plus, les taux sériques de ciprofloxacine, deux et cinq jours après son arrêt étaient plus élevés que ceux observés chez des volontaires sains 8 et 12 heures après une prise de 750 mg.

Dans un des cas rapportés par Lo [10], les constatations histologiques sont identiques.

Certains médicaments associés peuvent avoir modifié l'absorption de la quinolone si elle est influencée par l'acidité gastrique [3,8].

Pour rester dans l'atteinte tubulaire, signalons l'observation d'une atteinte étiquetée « tubulo-interstitielle » où, en immunofluorescence, ont été mis en évidence des dépôts linéaires d'IgG sur la membrane basale tubulaire [48].

Enfin, rappelons qu'une insuffisance rénale aiguë réversible, étiquetée tubulo-interstitielle mais sans histologie [70], est survenue chez un patient présentant un syndrome néphrotique corticorésistant, lors du traitement de celui-ci par péfloxacine comme ceci a pu être préconisé [71].

Les facteurs de risques

Un certain nombre de facteurs de risques quel que soit le mécanisme responsable de l'atteinte rénale, sont retenus par les auteurs [4,5,9,10,12,25,27,28,30,32,41,52,55,56,58,72-75] :

- le produit utilisé, ciprofloxacine en tête ;
- une forte posologie ;
- la sévérité de l'infection ayant motivé la prescription ;

- l'âge du patient avec augmentation de la biodisponibilité du fait d'une diminution de la clairance ;
- une déshydratation ;
- l'administration concomitante de substances potentiellement néphrotoxiques avec possibilité d'interactions, certains faisant de la fluoroquinolone un agent potentialisateur mais pas le responsable initial ;
- les pathologies sous jacentes comme un diabète, une transplantation cardiaque et/ou un traitement par ciclosporine, une néoplasie (peut être par le rôle additif des chimiothérapies instituées), un sida (en raison de modifications des processus d'oxydation pouvant conduire à une formation accrue de métabolites toxiques) ;
- une neutropénie sévère, comme au cours du sida ou d'un cancer.

Les précautions possibles

Les nombreuses précautions possibles, d'emploi comme de surveillance [9,10,12,25,42,58,61], pourraient s'avérer difficiles à appliquer dans ces conditions d'une part de prescriptions très nombreuses et d'autre part d'accidents peu fréquents. Il conviendrait en effet ;

- d'éviter les fortes doses unitaires (ne pas dépasser 1 g) ;
- d'assurer une bonne hydratation ;
- de maintenir les urines à un pH non alcalin, en dessous de 6,8 ;
- d'éviter la prescription concomitante de produits néphrotoxiques ;

Ces mesures se justifient d'autant plus que le patient est âgé, et/ou porteur d'un des facteurs de risque précédemment évoqués, dont un terrain lithiasique [64], voire simplement une cristallurie préalable.

Dans l'idéal, avec les mêmes réserves que précédemment, la surveillance d'un traitement par fluoroquinolone pourrait porter sur la détection d'une cristallurie, d'une hématurie [24], et sur le contrôle de la créatininémie.

En revanche, en cas d'insuffisance rénale avérée, si une quinolone est suspectée, il faut l'arrêter au plus vite et, a fortiori s'il y a de cristaux dans les urines, acidifier les urines [57] tout en évitant que ne se constituent des cristaux d'autre nature pouvant favoriser la précipitation cristalline de la quinolone.

Si elle est possible, une biopsie rénale doit être réalisée au plus vite pour préciser le diagnostic et guider le traitement. En effet, la précocité d'une corticothérapie est bénéfique au pronostic des at-

teintes granulomateuses alors que les auteurs restent partagés pour les autres néphrites interstitielles.

Le recours à la dialyse peut s'avérer nécessaire.

Conclusion

Compte tenu des différents mécanismes potentiels, qu'il n'est pas toujours aisé de définir comme dans l'observation que nous rapportons, il paraît utile, surtout dans les circonstances reconnues comme favorisant, surtout chez un patient âgé ou au passé lithiasique de prendre certaines précautions de bon sens tant dans la prescription des quinolones que dans leur surveillance. Mais, pour le moment, la rareté de tels accidents n'incite guère à imposer des règles statistiquement injustifiées pour un traitement dont l'efficacité et la tolérance sont le plus souvent parfaites. Il nous paraît en revanche indispensable de recenser le maximum d'observations pour approcher les mécanismes physiopathologiques et pouvoir adapter les conseils aux facteurs de risque reconnus.

Références

- [1] Arcieri G, August R, Becker N, Doyle C, Griffith E, Gruenewaldt G, et al. Clinical experience with ciprofloxacin in the USA. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:220-5.
- [2] Gerritsen W, Peters A, Henny F, Brouwers J. Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1987;5:382-3.
- [3] Ball P. Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. *Clin Invest Med* 1989;1:28-34.
- [4] Connor J, Curry J, Selby T, Perlmutter A. Acute renal failure secondary to ciprofloxacin use. *J Urol* 1994;4:975-6.
- [5] Scheen A. Effets secondaires des fluoroquinolones : l'expérience de la pharmacovigilance française. *Rev Med Liege* 1995;11:492-3.
- [6] Walker R. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1030-7.
- [7] Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 1988;10(suppl.1):S258-61.
- [8] Rahm V, Schacht P. Safety of ciprofloxacin. A review. *Scand J Infect Dis* 1989;(suppl.60):120-8.
- [9] Hatton J, Haagensen D. Renal dysfunction associated with ciprofloxacin. *Pharmacotherapy* 1990;5:337-40.
- [10] Lo W, Rolston K, Rubenstein E, Bodey G. Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity in patients with cancer. *Arch Intern Med* 1993;153:1258-62.
- [11] Lietman P. Fluoroquinolone toxicities. An Update. *Drugs* 1995;49(Suppl.2):159-63.
- [12] Christ W, Lehnert T, Ulrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl.1):S41-6.
- [13] Arvieux C, Charasse C, Guilhem I, Rivalan J, Le Pogamp P, Ramée MP. Insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle après traitement par ciprofloxacin. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;7:554-6.

- [14] Patterson D. Quinolone toxicity : methods of assessment. *Am J Med* 1991;91(suppl.6A):355.
- [15] Stubbings J, Sheehan-Dare R, Walton S. Cutaneous vasculitis due to ciprofloxacin. *BMJ* 1992;305:29.
- [16] Kundu A. Ciprofloxacin-induced severe cutaneous reaction and haemolysis in a young adult. *Assoc Physicians India* 2000;48:649-50.
- [17] Davis H, Mc Goodwin E, Reed T. Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1989;111:1041-3.
- [18] Gauffre A, Mircheva J, Glotz D, Fillastre JP, Simon P, Beaune P, et al. Autoantibodies against a kidney-liver protein associated with quinolone-induced acute interstitial nephritis or hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1961-2.
- [19] Deamer R, Prichard J, Koenker N, James R, Heming D. Temafloxacin-induced haemolytic anemia and renal failure. *Clin Pharm* 1993;5:380-2.
- [20] Maguire R, Stroncek D, Gale E, Yearsley M. Hemolytic anemia and acute renal failure associated with temafloxacin-dependent antibodies. *Am J Hematol* 1994;4:363-6.
- [21] Lim S, Alam M. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis and auto-immune haemolytic anemia. *Ren Fail* 2003;4:647-51.
- [22] Meyer D. Overview of toxicological studies. *Drugs* 1987;34(suppl.1):150-3.
- [23] Schluter G. Ciprofloxacin : review of potential toxicologic effects. *Am J Med* 1987;82(suppl.4A):91-3.
- [24] Garlando F, Tauber M, Joos B, Oelz B, Luthy R. Ciprofloxacin-induced hematuria. *Infection* 1985;13:177-8.
- [25] Thorsteinsson S, Bergan T, Oddsdottir S, Rohwedder R, Holm R. Crystalluria and ciprofloxacin, Influence of urinary pH and hydration. *Chemotherapy* 1986;32:408-17.
- [26] Campoli-Richards D, Monk JP, Price A, Berfield P, Todd P, Ward A. Ciprofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic uses. *Drugs* 1988;4:373-447.
- [27] Hootkins R, Fenves A, Stephens M. Acute renal failure secondary to oral ciprofloxacin therapy : a presentation of three cases and a review of the literature. *Clin Nephrol* 1989;2:75-8.
- [28] Moore N, Breemeersch C, Noblet C. Renal failure with fluoroquinolones. *Therapie* 1996;51:421-3.
- [29] Lomaestro B. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Saf* 2000;22:479-85.
- [30] Ramalakshmi S, Bastacky S, Johnson J. Levofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;2:E7.
- [31] Solomon N, Mokrzycki M. Levofloxacin-induced allergic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:356 (letter).
- [32] Famularo G, De Simone C. Nephrotoxicity and purpura associated with levofloxacin. *Ann Pharmacother* 2002;9:1380-2.
- [33] Mac Aulay S, Bayliff C, Mehta S. Fluoroquinolone - induced acute interstitial nephritis : two case reports. *CJ HP* 2002;2:139-42.
- [34] Boelaert J, de Jaegere P, Daneels R, Schurgers M, Gordts B, van Landuyt H. Case report of renal failure during norfloxacin therapy. *Clin Nephrol* 1986;5:272 (letter).
- [35] Hadimeri H, Almroth G, Cederbrant K, Eneström S, Hultman P, Lindell A. Allergic nephropathy associated with norfloxacin and ciprofloxacin therapy. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:481-5.
- [36] Nakamura M, Ohishi A, Aosaki N, Hagamuchi K. Norfloxacin-induced acute interstitial nephritis. *Nephron* 2000;86:204-5 (letter).
- [37] Jungst G, Mohr R. Side effects of ofloxacin in clinical trials and in post-marketing surveillance. *Drugs* 1987;34(suppl.1):144-9.
- [38] Huminer D, Cohen J, Majadla R, Dux S. Hypersensitive vasculitis due to ofloxacin. *BMJ* 1989;299:303.
- [39] Espiritu J, Walton T. Acute renal failure due to ofloxacin. *W V Med J* 1995;1:16.
- [40] Blum M, Graham D, McCloskey C. Temafloxacin syndrome : review of 95 cases. *Clin Infect Dis* 1994;18:946-50.
- [41] Yew W, Chau C, Wong P, Choi H. Ciprofloxacin induced renal dysfunction in patients with mycobacterial lung infections. *Tuber Lung Dis* 1995;76:173-5.
- [42] Rastogi S, Atkinson J, Mc Carthy J. Allergic nephropathy associated with ciprofloxacin. *Mayo Clin Proc* 1990;65:987-9.
- [43] Rippelmeyer D, Synhavsky A. Ciprofloxacin and allergic interstitial nephritis. *Ann Intern Med* 1988;109:170.
- [44] Ying L, Johnson C. Ciprofloxacin-induced interstitial nephritis. *Clin Pharm* 1989;8:518-21.
- [45] Allon M, Lopez E, Min K. Acute renal failure due to ciprofloxacin. *Arch Intern Med* 1990;150:2187-9.
- [46] Helmink R, Bunediktsson H. Ciprofloxacin-induced allergic interstitial nephritis. *Nephron* 1990;55:432-3.
- [47] Bailey J, Trott S, Philbrick J. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1992;4:271-3.
- [48] Ortiz A, Plaza J, Egido J. Ciprofloxacin-associated tubulointerstitial nephritis with linear tubular basement membrane deposits (Letter to the Editor). *Nephron* 1992;60:248.
- [49] Lien Y, Hansen R, Kern W, Bangert J, Nagle R, Ko M, et al. Ciprofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis and localized elastolysis. *Am J Kidney Dis* 1993;4:598-602.
- [50] Rolston K, Rubenstein E. Ciprofloxacin nephrotoxicity. *Arch Intern Med* 1993;153:2705-6 (letter).
- [51] Shih D, Korbet S, Rydel J, Schwartz M. Renal vasculitis associated with ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis* 1995;3:516-9.
- [52] Reece R, Nicholls A. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:393.
- [53] Dharnidharka V, Nadeau K, Cannon C, Harris H, Rosen S. Ciprofloxacin overdose : acute renal failure with prominent apoptotic changes. *Am J Kidney Dis* 1998;4:710-2.
- [54] Murray K, Wilson M. Suspected ciprofloxacin-induced interstitial nephritis. *DICP* 1990;24:379-80.
- [55] Rosado L, Siskind M, Copeland J. Acute interstitial nephritis in a cardiac transplant recipient receiving ciprofloxacin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;5:1364.
- [56] Raja N, Miller WE, McMillan R, Mason JR. Ciprofloxacin-associated acute renal failure in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Bone Marrow Transplant* 1998;12:1283-4.
- [57] George MJ, Dew 3rd RB, Daly JS. Acute renal failure after an overdose of ciprofloxacin. *Arch Intern Med* 1991;151:620.
- [58] Haron E, Rolston K, Cunningham C, Hommes F, Umsawasdi T, Bodey G. Oral ciprofloxacin therapy for infections in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:955-62.
- [59] George MJ, Dew 3rd RB, Daly JS. Acute renal failure after an overdose of ciprofloxacin. *Arch Intern Med* 1991;151:620.
- [60] Anderson I, Sjöström P. Ciprofloxacin can cause allergic interstitial nephritis with acute renal failure. *Lakartidningen* 1991;88:1298-9.
- [61] Gonski PN. Ciprofloxacin-induced renal failure in an elderly patient. *Med J Aust* 1991;9:638-9.

- [62] Ball P, Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. *Drug Saf* 1995;13:343-58.
- [63] Nakano M, Ishihara S, Deguchi T, Kuriyama M, Kawada Y. Fluoroquinolone associated bladder stone. *J Urol* 1997;3: 946.
- [64] Chopra N, Fine P, Price B, Atlas I. Bilateral hydronephrosis from ciprofloxacin induced crystalluria and stone formation. *J Urol* 2000;164:438.
- [65] Choe U, Rotscchild B, Laitman L. Ciprofloxacin-induced vasculitis. *N Engl J Med* 1989;320:257-8.
- [66] Andrews P, Robinson G. Intravascular hemolysis and interstitial nephritis in association with ciprofloxacin. *Nephron* 1999;83:359-60.
- [67] Slama T. Serum sickness-like illness associated with ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:904-5.
- [68] Falkenberg F, Mondorf A. Investigation on renal tolerability of ciprofloxacin with tests based on monoclonal antibodies. *Infection* 1988;16(Suppl.1):S69-72.
- [69] Bald M, Ratien F, Nikolaizik W, Wingren A. Ciprofloxacin-induced acute renal failure in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;3:320-1.
- [70] Geffriaud-Ricouard C, Jungers P, Chauveau D, Grunfeld JP. Inefficacy and toxicity of pefloxacin in focal and segmental glomerulosclerosis with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Lancet* 1993;341:1475.
- [71] Pruna A, Metivier F, Akposso K, Saltiel C, Bedrossian J, Idatte JM, et al. Pefloxacin as first-line treatment in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992;340:728-9.
- [72] Avent K, Krinsky D, Kirklin J. Synergistic nephrotoxicity due to ciprofloxacin and cyclosporine. *Am J Med* 1988;85: 452-3.
- [73] Elston R, Taylor J. Possible interaction of ciprofloxacin with cyclosporin A. *J Antimicrob Chemother* 1988;5:679-80.
- [74] Ljunberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly : increased oral bioavailability and reduced renal clearance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:515-20.
- [75] Lucena M, Marquez M, Velasco J, Andrade R. Acute renal failure attributable to ciprofloxacin in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:114-5.

Available online at www.sciencedirect.com

