

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Impact des risques cardiovasculaires des fluoroquinolones sur leur balance bénéfique/risque.

Auteur : Sondag Guillaume
Promoteur : Professeur Jean-Michel Dogné
Année académique 2021-2022
Master en sciences pharmaceutiques, à finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné pendant la réalisation de ce mémoire et en particulier :

Mon promoteur, le Professeur Jean-Michel Dogné pour sa disponibilité, ses conseils et son aide précieuse.

Mon grand-père, le Docteur Jean-Pierre Sondag pour son temps passé à la relecture de ce travail et les conseils avisés qu'il a pu m'offrir.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Table des matières

1	LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
2	INTRODUCTION.....	11
2.1	Relevance et objectif du mémoire.....	11
2.2	La classe des quinolones	12
2.3	Mécanisme d'action.	13
2.4	Indications.....	14
2.5	Les effets indésirables des fluoroquinolones	15
2.6	Problème de santé publique.....	16
2.7	Anévrisme, dissection aortique et régurgitation valvulaire cardiaque	17
3	MÉTHODES ET RÉSULTATS	22
3.1	Études cas-témoins : anévrisme et dissection aortique	23
3.2	Études cas témoins : Régurgitation et insuffisance valvulaire cardiaque.	31
3.3	Études mécanistiques.	35
4	DISCUSSION.....	42
4.1	Études cas-témoins : Association épidémiologique.	42
4.2	Critères de Hill : épidémiologie causale.	45
4.3	Explication mécanistique de l'impact des fluoroquinolones sur l'appareil cardiovasculaire.....	45
5	ALTERNATIVES PRÉSENTANT UNE MEILLEURE BALANCE BENEFICE/RISQUE ?	48
6	RÔLE DU PHARMACIEN LORS DE LA DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT.....	48
6.1	Pharmacien d'officine.	49
6.2	Pharmacien clinicien.	51
6.3	Membres des instances régulatrices du médicament nationales ou européenne	51
7	CONCLUSION.....	52

8	ANNEXES	53
8.1	Annexe numéro 1 : Modèle multivariable évaluant l'association des fluoroquinolones avec des événements d'anévrisme aortique	53
8.2	Annexe numéro 2 : Nombre d'anévrismes ou de dissection durant les 60 jours qui suivent l'administration des fluoroquinolones divisée en intervalle de 10 jours	54
8.3	Annexe numéro 3 : Risques ajustés de régurgitation valvulaire dans une cohorte de patients hypertendus	54
8.4	Annexe numéro 4 : Coloration et quantification des protéines LOX et MMP par immunofluorescence.	55
8.5	Annexe numéro 5 : Concentrations MMP et TIMP en fonction de la concentration en fluoroquinolone.	56
8.6	Annexe numéro 6 : Graphique de la concentration en MMP-9/TIMP en fonction de la concentration en fluoroquinolone.....	56
8.7	Annexe numéro 7 : Dégradation du collagène en fonction de la concentration en fluoroquinolone.	57
9	DÉMARCHE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	58
10	BIBLIOGRAPHIE.	59
10.1	Publications.	59
10.2	Sites internet:.....	66
10.3	Cours magistraux :	66

1 LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
DHPC	Direct Healthcare Professional Communications (lettre aux prescripteurs)
DPP	Dossier pharmaceutique partagé
ECG	Électrocardiogramme
e.g.	Exempli gratia (par exemple)
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
FAERS	Système de déclaration des événements indésirables de la Food and Drug Administration des États-Unis
FDA	Food and Drug Administration
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
HR/RH	Hazard Ratio
LOX	Lysyl oxydase
J	Jours
MEC	Matrice extracellulaire
MMP	Métalloprotéinase matricielles
OR	Rapport de cotes (odds ratio)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROS	Dérivé réactif de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)
RR	Risque relatif
STING	Stimulateur des gènes de l'interféron
TIMP	Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinase
USA	United States of America (États-Unis)

2 INTRODUCTION.

2.1 Relevance et objectif du mémoire.

Les fluoroquinolones sont des médicaments couramment prescrits en Belgique et l'une des classes d'antibiotiques les plus prescrites dans le monde. (Hicks et coll., 2013, 2015; Linder et al., 2005; Mamdani et coll., 2007; Zhang et coll., 2012)

Cependant, la liste des effets indésirables dû à l'utilisation de fluoroquinolones ne cesse de s'allonger.

En plus des effets indésirables connus de longue date (M.-T. G. Lee et coll., 2014; Owens & Ambrose, 2005), tels que la génotoxicité (Bhattacharya et coll., 2020; Smart, 2008), la phototoxicité/rash, l'inconfort digestif, le risque de diarrhées, la toxicité pour les cartilages et les tendons (Huston 1994; Tsai et Yang 2011; Kaleagasioglu et Olcay 2012; Wise et coll. 2012 ; Stephenson et al. 2013 ; Lewis et Cook 2014), la toxicité pour le système nerveux, l'allongement de l'intervalle QT, d'autres sont moins connus et ont été découverts récemment. Il s'agit d'un risque d'anévrisme et de dissection aortique (DHPC AFMPS septembre 2018), mais également d'un risque de régurgitation/insuffisance valvulaire cardiaque (DHPC AFMPS octobre 2020).

Mon mémoire aura donc pour but de détailler les effets des fluoroquinolones sur l'appareil cardiovasculaire, d'analyser les principales études et publications valables à ce sujet, mais également de se questionner sur le rôle du professionnel de la santé, en particulier du pharmacien, lors de la délivrance de ce médicament.

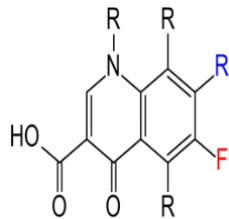
2.2 La classe des quinolones

Les quinolones sont classées en quatre générations :

- Première génération : Spectre d'activité assez étroit, essentiellement actives sur les bactéries à Gram – (mais inactive contre le genre Pseudomonas).

Leur taux sérique et leur diffusion tissulaire sont faibles.

- Deuxième génération, également appelée Fluoroquinolones : (e.g. : Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin)



Elles possèdent toutes un fluor en position 6. Leur spectre d'activité est plus large, il s'étend à certaines bactéries à Gram + (staphylocoques) et mycobactéries.

Elles possèdent une très bonne diffusion cellulaire, elles agissent sur des infections à localisations diverses, osseuses, prostatiques, et bien d'autres.

En raison de leur spectre élargi, les fluoroquinolones sont indiquées dans le traitement des infections vénériennes, intestinales, osseuses, et même de l'arbre respiratoire

- Troisième et quatrième générations, également appelées Fluoroquinolones : (e.g. : Moxifloxacin et Lévofoxacin) Elles sont caractérisées par une activité accrue contre les bactéries à Gram +, y compris le Streptococcus pneumoniae, et contre des germes atypiques, tels le mycoplasme et la chlamydia.

Les fluoroquinolones sont des antibactériens de synthèse puissants, à large spectre, présentant des caractéristiques pharmacocinétique et pharmacodynamique favorables (Rodvold & Neuhauser, 2001) :

- Excellente biodisponibilité orale.
- Pénétration tissulaire étendue.
- Demi-vie d'élimination modérée à longue

2.3 Mécanisme d'action.

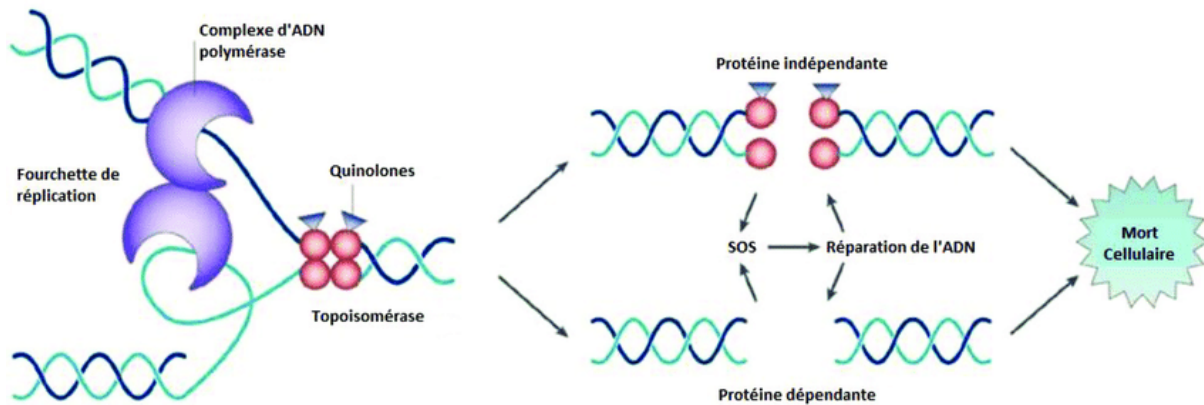


Figure 1(Cazaubon, 2018)

Les quinolones et les fluoroquinolones inhibent la topo-isomérase II (= ADN-gyrase) et la topo-isomérase IV, empêchant la réplication de l'ADN bactérien (Figure 1). (Hooper, 1995; Hooper & Jacoby, 2016)

L'activité antibactérienne Gram - passe surtout par l'inhibition des activités la topo-isomérase II (= ADN-gyrase) tandis que l'activité anti-Gram+ semble passer par le blocage de la topo-isomérase IV.

La topo-isomérase II est une enzyme qui coupe les deux brins d'ADN pour réduire leur surenroulement et permettre leur séparation, nécessaire à la réplication et à la transcription. (Burden & Osheroff, 1998) L'enzyme assure ensuite la réparation de l'ADN en position de surenroulement, ce qui rend l'ADN beaucoup plus compact.

Les quinolones s'intercalent entre les deux brins de l'ADN bactérien lors de la phase de réplication. Elles empêchent la soudure des brins d'ADN dans un état surenroulé, et empêchent donc la formation de chromosomes à l'état compact.

Les différences qui existent entre les chromosomes bactériens et humains sont susceptibles d'expliquer l'absence habituelle d'effet des quinolones, dans les conditions thérapeutiques, sur le fonctionnement de l'ADN humain. (Bien qu'il arrive que les fluoroquinolones agissent sur l'ADN humain(Bisacchi & Hale, s. d.; Bredberg et coll., 1991; Bromberg et coll., 2003; Elsea et coll., 1993; Fu et al., 2014; Hussy et al., 1986; Kloskowski et coll., 2012; Oomori et coll., 1988; Perrone et coll., 2002; Pessina et al., 1989))

2.4 Indications.

Les fluoroquinolones possèdent un **spectre très large**, les indications sont donc nombreuses, mais doivent être **restreintes aux infections sévères**. (EMA, 2018)

La durée habituelle de traitement aux fluoroquinolones est de 7 à 14 jours.

Les indications peuvent varier suivant les pays. Celles relatives à la Belgique sont listées ci-dessous et sont issues du « Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP) de la ciprofloxacine.

Adultes

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
 - Pneumonie
 - Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie.
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier si elle est due à des bactéries à Gram négatif
- Infections des voies urinaires
- Infections de l'appareil génital
 - Urétrite et cervicite gonococciques lorsqu'elles sont dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
 - Orchi-épididymite, y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
 - Infections génitales hautes, y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des tissus mous dues à des bactéries à Gram négatif
- Infections ostéo-articulaires
- Maladie du charbon par inhalation (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Les fluoroquinolones peuvent être utilisées pour le traitement des patients neutropéniques présentant une fièvre suspectée d'être provoquée par une infection bactérienne.

Elles ne doivent être utilisées que dans les cas d'exacerbation de maladie pulmonaire obstructive chronique, si aucune alternative n'est envisageable.

En cas de cystite aiguë non compliquée, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées que lorsqu'aucune alternative n'est envisageable.

Enfants et adolescents

- Infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* (chez des patients atteints de mucoviscidose)
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë
- Maladie du charbon par inhalation (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des **infections sévères** chez l'enfant et l'adolescent, si nécessaire.

2.5 Les effets indésirables des fluoroquinolones

À côté des effets cardiovasculaires, les fluoroquinolones peuvent provoquer de nombreux effets indésirables différents, de bénins à potentiellement mortels.

Le but de cette « section » est de lister les principaux effets indésirables connus, pas de tous les décrire.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont comme pour beaucoup de médicaments, les affections gastro-intestinales comme les nausées et vomissements.

À côté de cela on retrouve de nombreux effets indésirables moins fréquents, mais plus nocifs.¹

- Symptomatologie hématologique et du système lymphatique : Éosinophilie, leucopénie, anémie, neutropénie, leucocytose, thrombopénie, agranulocytose, ou encore Pancytopénie et dépression médullaire (menaçant le pronostic vital)
- Symptomatologie du système immunitaire : allergies, œdème.
- Troubles endocriniens : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
- Symptomatologie psychiatrique : Agitation, manie, dépression, confusion.
- Symptomatologie du système nerveux : Céphalées, troubles du sommeil, crises convulsives, troubles de la coordination et du nerf olfactif, hypertension intracrânienne, Neuropathie périphérique et polyneuropathie.
- Symptomatologie oculaire : troubles de la vision.
- Symptomatologie de l'oreille : Perte de l'audition
- Symptomatologie vasculaire : Vasodilatation, hypotension, vascularite.

¹ Cette liste d'effets indésirables est issue du « Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP) de la ciprofloxacine.

- Symptomatologie respiratoire : Dyspnée
- Symptomatologie hépatobiliaire : Élévation des taux de transaminases et de bilirubine, insuffisance hépatique, hépatite, ictère ou encore une nécrose hépatique.
- Symptomatologie de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruption cutanée, prurit, photosensibilité, Syndrome de Stevens- Johnson (pouvant menacer le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital)
- Symptomatologie musculo-squelettique et systémique : Myalgies, arthrite, crampes, faiblesse musculaire, tendinite rupture.
- Symptomatologie du rein et des voies urinaires : Insuffisance rénale, hématurie, cristallurie.

2.6 Problème de santé publique.

Les fluoroquinolones sont parmi les antibiotiques les plus prescrits, de sorte que même des toxicités rares peuvent entraîner des **conséquences importantes sur la santé publique**. (Hicks et coll., 2013, 2015; Linder et al., 2005; Mamdani et coll., 2007; Zhang et coll., 2012)

En **2008**, la Food and Drug Administration (FDA), à la suite d'un procès, a instauré un avertissement de type **boite noire** pour les fluoroquinolones indiquant que ces médicaments étaient associés à des tendinites et à des ruptures de tendons. (Commissioner, 2020; Tanne, 2008). En Europe, rien n'est mentionné sur la boîte, tout est noté dans la notice patient de manière résumée. Le niveau d'alerte et d'information est donc plus élevé aux États-Unis.

En **juin 2018**, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a organisé une **audience publique** sur les fluoroquinolones. (*Résumé de l'audience publique de l'EMA sur les antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones*, 2018.)

Après celle-ci, l'agence a **réévalué la balance bénéfice/risque** de ces antibiotiques, a retiré certains médicaments de cette classe, car ils n'étaient autorisés que pour des infections qui ne devraient plus être traitées avec ces médicaments et émet de sérieuses recommandations sur les dernières molécules autorisées. (EMA, 2018)

Cela a également entraîné une diminution des remboursements en Belgique afin de diminuer les résistances, mais surtout de diminuer ses utilisations non nécessaires. (*Antibiotiques de la classe des (fluoro)quinolones : remboursement au 1er mai 2018 - INAMI*, s. d.)

Durant cette audience, les patients et professionnels de la santé ont montré une **connaissance insuffisante** sur les effets indésirables que pouvaient entraîner les fluoroquinolones.

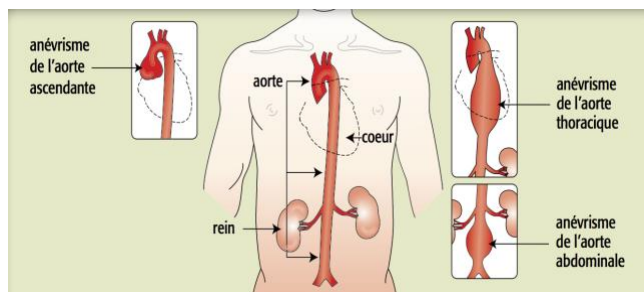
Les précautions d'usage indiquent clairement que les fluoroquinolones ne doivent être prises que lorsqu'il n'y a pas d'autres traitements possibles. Mais nous remarquons que dans la pratique, ces antibactériens sont encore prescrits pour des infections bénignes, pouvant être soignés par une autre classe de médicament présentant une meilleure alternative thérapeutique.

Tant que les recommandations des autorités sanitaires ne seront pas scrupuleusement suivies, que les médecins ne reçoivent une formation suffisante sur le sujet et continuent de prescrire ce médicament pour son efficacité sans tenir compte de tous ses effets indésirables, cette situation ne changera guère.

En résumé, de nombreux patients ont été exposés à des risques évitables, dus à un manque d'informations des professionnels de santé.

2.7 Anévrisme, dissection aortique et régurgitation valvulaire cardiaque .

2.7.1 Anévrisme aortique (Sakalihan et coll., 2005)(Villar et coll., 2013)



C'est une **dilatation localisée** de l'aorte

Figure 4(www.chirurgie-cardiaque-marseille.fr)

Avec le temps, cette dilatation peut affaiblir la paroi aortique. Les anévrismes peuvent se disséquer ou se rompre avec un risque mortel.(Baumann et coll., 2013; Criado, 2011; De León Ayala & Chen, 2012)

- La force de pompage peut séparer les couches de la paroi artérielle, laissant le sang de circuler entre elles. Ce processus est appelé **dissection**.
- Un anévrisme peut se rompre complètement, provoquant des saignements internes. C'est ce qu'on appelle une **rupture**.

Un traitement efficace peut empêcher la rupture de se produire.

- Facteurs prédisposants.

Les causes précises de l'anévrisme aortique ne sont pas parfaitement définies, mais il existe certains facteurs prédisposants :

- Antécédents familiaux ou anévrisme déjà préexistant.
- Sexe masculin, race blanche, âge, sédentarité, obésité, tabagisme.
- Hypertension artérielle, hyperlipidémie, athérosclérose.
- Perturbation du collagène, troubles héréditaires du tissu conjonctif. (Syndrome de Marfan, d'Ehlers-Danlos de type vasculaire)
- Inflammation des vaisseaux. (Artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, Maladie de Behçet)
- Infections.

- Symptômes :

Initialement, l'**absence de symptôme** est fréquente. Souvent, les anévrismes se développent lentement et passent inaperçus.

Les symptômes sont donc occasionnels et dépendent de la localisation de l'anévrisme.

- **Abdominale** (pulsation dans l'abdomen, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et/ou dans le bas du dos, dans la fesse, l'aîne ou les jambes)
- **Thoracique** (douleur aiguë et soudaine dans la poitrine ou le haut du dos, toux, dyspnée, dysphagie)

- Moyen technique de diagnostic :

Il existe plusieurs techniques d'imagerie comme l'échographie, l'écho-doppler, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le scanner ou encore la tomodensitométrie (TDM)

- Traitement : L'objectif du traitement des anévrismes aortiques est d'empêcher leur rupture.

Si l'anévrisme n'est **pas étendu**, l'intervention chirurgicale n'est pas nécessaire, le médecin peut surveiller l'évolution de l'anévrisme et essayer de limiter les facteurs aggravants.

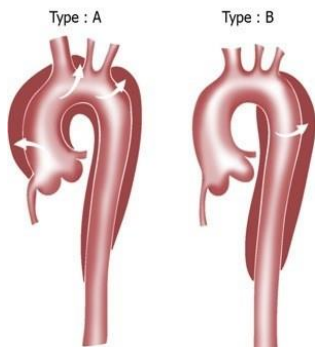
S'il y a un **risque de rupture** de l'anévrisme, une intervention **chirurgicale** d'urgence est nécessaire, fermeture via une agrafe, pose d'un greffon synthétique ou encore d'une

endoprothèse vasculaire, qui est un petit maillage métallique à l'intérieur de l'aorte qui soutient la zone affaiblie.

2.7.1.1 Dissection aortique

Une dissection aortique (Erbel et coll., 2001) est une affection pouvant être fatale (Baumann et coll., 2013; Criado, 2011; De León Ayala & Chen, 2012) dans laquelle la couche interne de la paroi aortique (muqueuse) se déchire et se sépare de la couche moyenne de la paroi aortique. C'est une pathologie relativement rare, mais qui nécessite un diagnostic et un traitement immédiat.

Il existe deux types de dissections selon la zone de l'aorte où la déchirure s'est produite. Le traitement diffère selon le type de dissection.



⇒ Type A : La déchirure se produit dans la portion initiale de l'aorte et s'étend distalement. Elle peut également déchirer la valve aortique et de ce fait provoquer une insuffisance cardiaque.

⇒ Type B : La déchirure touche l'aorte à partir des vaisseaux des bras et de la tête et s'étend vers l'aorte thoracique et abdominale.

Figure 5 : https://www.chirurgien-cardiaque.com/wp-content/uploads/class_stanford.jpg

- Facteurs prédisposants.
 - Sexe masculin, peau foncée, âge
 - Lésion, choc
 - Hypertension artérielle.
 - Athérosclérose
 - Infection ou inflammation de l'aorte
 - Perturbation du collagène, troubles héréditaires du tissu conjonctif (syndrome de Marfan, d'Ehlers-Danlos de type vasculaire)
 - Inflammation des vaisseaux (Artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, Maladie de Behçet)
 - Anévrisme ou dissection aortique préexistante.

- Symptômes

Triade non spécifique et présente dans environ 33 % des cas :

- Douleur thoracique aiguë avec une irradiation vers le dos, parfois vers l'abdomen
- Tension asymétrique entre les 2 bras (>20 mmHg) ou suppression-diminution d'un pouls périphérique (bras et jambes).
- Anomalie de la radiographie standard thoracique

Possibilité de dyspnée, de transpirations ou encore de vomissements. S'il y a une atteinte des vaisseaux cérébraux, possibles pertes de connaissance, paralysies unilatérales et autres symptômes d'un accident vasculaire cérébrale. (AVC)

- Moyens techniques de diagnostic :

Diagnostic clinique des symptômes typiques comme la **diminution, voir la suppression du pouls**. Ou à l'aide **d'imagerie** comme une radiographie du thorax, un scanner de l'aorte par CT-tomographie calculée par ordinateur, à rayons X, une échocardiographie, une artériographie pour localiser l'hémorragie, ou encore une angiographie par tomodensitométrie.

- Traitement : Type A : intervention chirurgicale.
Type B : insertion de stents.

2.7.2 Régurgitation des valves cardiaques

Pathologie due à un défaut de fonctionnement d'une valve cardiaque empêchant sa fermeture complète ce qui va entraîner un reflux de sang dans une des cavités cardiaques. (Mrsic et coll., 2018)

1. Valve mitrale.

Une régurgitation mitrale (ou insuffisance mitrale) (Boudoulas et coll., 2006) est un reflux de sang à travers la valve mitrale à chaque fois que le ventricule gauche se contracte.

- Facteurs prédisposant/cause
 - Faiblesse héréditaire, valvulopathie cardiaque congénitale ou préexistante
 - Détérioration progressive de la valvule.
 - Prolapsus mitral

- Perturbation du collagène, troubles héréditaires du tissu conjonctif (Syndrome de Marfan, d'Ehlers-Danlos de type vasculaire)
 - Infarctus du myocarde, atteinte des coronaires.
 - Élargissement du ventricule gauche. (Qui peut être provoqué par un infarctus myocardique)
 - Endocardite infectieuse
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Syndrome de Turner (ou monosomie X)
 - Maladie de Behçet
- Symptômes : Cela peut être asymptomatique pour les formes bénignes, mais lorsque la régurgitation est plus sévère, le patient pourra ressentir des palpitations, de la fatigue, une dyspnée, un souffle court et de la toux avec des crachats rougeâtres.
 - Diagnostic : Électrocardiogramme, échocardiographie, mesure de l'activité électrique par un examen électrophysiologique, imagerie par résonance magnétique (IRM)
 - Traitement : Si légère régurgitation, un traitement n'est pas toujours nécessaire, mais nécessite un suivi régulier du cardiologue. Si la régurgitation est plus sévère, réparation de la valve ou remplacement par une valvule artificielle.

2. Valve aortique

La régurgitation aortique (ou insuffisance aortique) (Flint et coll., 2019) est un reflux de sang à travers la valvule aortique qui se produit à chaque fois que le ventricule gauche se relâche. Cela est dû à la détérioration de la valvule aortique et de la base de l'aorte (racine aortique). Ceci provoque une surcharge du travail du ventricule gauche et avec le temps, il devient défaillant.

- Facteurs prédisposant/causes :

Régurgitation d'apparition aiguë :

- Endocardite infectieuse (infection valvule)
- Dissection aortique

Régurgitation d'apparition progressive :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Affaiblissement spontané de la valvule ou de l'aorte ascendante

- Valvulopathie cardiaque congénitale ou préexistante.
- Troubles du tissu conjonctif, comme le syndrome de Marfan ou d'Ehlers-Danlos.
- Syndrome de Turner
- Maladie de Behçet
- Hypertension
- Symptômes : Si la régurgitation est légère, elle est généralement asymptomatique hormis un souffle cardiaque caractéristique audible à l'auscultation lorsque le ventricule gauche se relâche. Avec le temps, une régurgitation aortique peut mener à une insuffisance cardiaque caractérisée par des essoufflements à l'effort, une respiration difficile en position couchée (Œdème pulmonaire), des œdèmes des jambes, une fatigue extrême.
- Diagnostic : Examen clinique, test d'effort, échocardiographie, scanner, imagerie par résonance magnétique, coronarographie.
- Traitement : Réparation ou remplacement valvulaire.

3 MÉTHODES ET RÉSULTATS

Les études utilisées pour ma recherche bibliographique sont celles qui ont permis à l'AFMPS de publier ses « Direct Healthcare Professional Communications » (DHPC), mais également une étude récente (Strange et coll., 2021) qui infirme les données qui sont à la base des recommandations de l'AFMPS et de l'EMA concernant le risque de régurgitation valvulaire.

Il s'agit de **trois études cas témoins** et **une étude menée sur les souris** pour le DHPC discutant des risques **d'anévrisme aortique** et de **dissection aortique** publiée en septembre 2018.

Et **une étude cas témoins** et **une étude s'intéressant au mécanisme** pour le DHPC d'octobre 2020 discutant du **risque de régurgitation/insuffisance valvulaire cardiaque**.

J'ai choisi de me concentrer sur ces publications car ce sont des études récentes, de qualité et pertinentes. C'est pourquoi l'AFMPS s'en est inspiré pour publier leurs DHPC.

Mon plan de travail va être séparé en **trois parties**, les **3 études cas témoins** concernant le risque **d'anévrisme et de dissection aortique**, les **2 études cas témoins** concernant le risque de **régurgitation valvulaire** et la dernière partie sera sur les 2 études discutant de la **mécanistique de l'impact des fluoroquinolones sur l'appareil cardiovasculaire**.

3.1 Études cas-témoins : anévrisme et dissection aortique

3.1.1 Méthodes

	1. Étude de N.Daneman & Coll (Daneman et coll., 2015)	2. Étude de C-C.Lee & Coll (C.-C. Lee et coll., 2015)	3. Étude de B.Pasternak & Coll (Pasternak et coll., 2018)
But	Évaluer l'association entre le traitement aux fluoroquinolones et les événements indésirables graves associés au collagène.	Évaluer l'association entre le traitement aux fluoroquinolones et le risque de développer un anévrisme et une dissection aortique	Évaluer l'association entre le traitement aux fluoroquinolones et le risque de développer un anévrisme et/ou une dissection aortique dans un délai de 60 jours à compter du début du traitement.
Population Cible	1.744.360 patients âgés de plus de 65 ans en Ontario (province du Canada) (Base de données sur les médicaments de l'Ontario)	1 million de personnes de plus de 18 ans observées à Taiwan . (Étude cas-témoins : 1477 cas et 147700 témoins) (Base de données de recherche sur l'assurance-maladie nationale à Taiwan.)	Tous les adultes en Suède ayant reçu une prescription de fluoroquinolones ou d'amoxicilline au cours de l'étude et qui étaient âgés de 50 ans ou plus . (720 176 épisodes de traitement). (Base de données : Registre national des patients, des médicaments prescrits, des causes de décès et Statistics Sweden (données démographiques))
Durée d'observation	Minimum 2 ans et maximum 17 ans (1/04/1997 - 31/03/2014)	11 ans (01/2000-12/2011)	7 ans (07/2006-12/2013)
Analyses principales	<ul style="list-style-type: none"> Analyses de sous-groupes Test de spécificité en comparaison à l'amoxicilline Estimation du nombre d'évènements indésirables évitables. 	<ul style="list-style-type: none"> Analyses de sous-groupes Association entre la durée d'utilisation des fluoroquinolones et le risque d'anévrisme et de dissection. Comparaison du risque d'anévrisme et/ou de dissection aortique en fonction du moment de prise 	<ul style="list-style-type: none"> Analyses de sous-groupes. Test de spécificité en comparaison à l'amoxicilline Analyse secondaire : calcul du risque relatif d'anévrisme et de dissection séparément.

3.1.2 Résultats

	1. Étude de N.Daneman & Coll (Daneman et coll., 2015)	2. Étude de C-C.Lee & Coll (C.-C. Lee et coll., 2015)			3. Étude de B.Pasternak & Coll (Pasternak et coll., 2018)	
Risque d'anévrisme et de dissection aortique associé à la prise de fluoroquinolone		Prise actuelle (0-60 jour)	Prise passée (61-365 jours)	Toute utilisation antérieure (366-730 jours)	Anévrisme + dissection aortique	
					RR = 1,66 IC _{95%} : 1,12 – 2,46	
	RR = 2,24 IC _{95%} : 2,02-2,49	RR = 2,43 IC _{95%} : 1,83-3,22	RR = 1,48 IC _{95%} : 1,18-1,86	RR = 1,74 IC _{95%} : 1,44 – 2,09	Anévrisme aortique	Dissection aortique
					RR = 1,90 IC _{95%} : 1,22 – 2,96	RR = 0,93 IC _{95%} : 0,38 – 2,29

Les risques relatifs sont tous ajustés en fonction de différentes covariables

Les expérimentateurs ont utilisés des scores de propension, afin de minimiser les biais de sélection, de comparer des groupes comparables, qui ne diffèrent que par la prise du médicament et du moment de la prise.

3.1.2.1 Étude de N.Daneman & Coll (Daneman et coll., 2015)

N.Danemann & Coll affirment que le nombre de personnes prenant des fluoroquinolones est élevé, en effet dans cette cohorte (Population âgée de plus de 65 ans en Ontario) **38%** ont eu recours à au moins une fluoroquinolone.

La durée de prescription la plus courante était de **7 jours**, mais près de la moitié des prescriptions dépassait ce délai.

Concernant les anévrismes aortiques :

- 1,7% des patients de plus de 65 ans d'Ontario ayant été traités par une fluoroquinolone ont eu un anévrisme.
- 0,7 % des patients de plus de 65 ans d'Ontario n'ayant pas reçu de fluoroquinolones ont eu un anévrisme.

N.Danemann & Coll ont estimé que le temps médian entre l'initiation des fluoroquinolones et l'anévrisme aortique était de **20 jours**.

Pour les patients ayant pris un médicament de cette classe, la survenue d'anévrisme est plus fréquente pendant la période de prise du médicament (0,35 pour 100 personnes-années) qu'en dehors (0,13 pour 100 personnes-années)

Ils ont également comparé les différents facteurs de risques pouvant mener à un anévrisme. L'association entre la prise de fluoroquinolones et un anévrisme aortique est plus forte que l'association observée avec d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension et l'athérosclérose. (Voir tableau en Annexe 1 : Modèle multivariable évaluant l'association des fluoroquinolones avec des événements d'anévrisme aortique)

Afin de vérifier que les anévrismes soient bien dus à la prise de fluoroquinolones, ils ont fait un **test de spécificité** en vérifiant l'absence d'association entre le risque d'anévrisme et la prise **d'amoxicilline**. (Traceur négatif)

Le degré de cette association est significativement plus faible par rapport à celui avec les fluoroquinolones.

Pour conclure l'étude, ils ont tenté d'estimer **le nombre d'anévrismes évitables**. Une réduction de 50 % du nombre ou de la durée de prescriptions de fluoroquinolone pourrait éviter environ 245 cas de ruptures d'anévrisme aortique dans cette cohorte.

3.1.2.2 Étude de C.-C. Lee & Coll (C.-C. Lee et coll., 2015)

Ils ont effectué des analyses de sous-groupes (< 70 ans vs > 70 ans ; hommes vs femmes) et il s'est avéré que l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires est **plus élevée** chez les personnes de **plus de 70 ans** et de **sex féminin**

Ils ont également évalué le risque d'événements cardiovasculaires en fonction de la **durée de traitement** et comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous. Le risque augmente avec la durée de traitement.

Durée d'utilisation fluoroquinolones	Taux d'incidence (%)	Ratio des taux ajustés
< 3 jours	0,97	1 (référence)
3-14 jours	2,6	1,6 (IC _{95%} : 1,1 – 2,52)
>14 jours	2,92	1,81 (IC _{95%} : 0,91 – 3,17)

3.1.2.3 Étude de B.Pasternak & Coll (Pasternak et coll., 2018)

Afin de vérifier que les anévrismes soient bien dus à la prise de fluoroquinolones, ils ont fait un test de spécificité en comparant au nombre d'anévrismes à la suite de la prise d'amoxicilline. Le degré de cette association est significativement plus faible.

Durant la période de suivi de 60 jours, il y a eu 64 anévrismes sur 36088 épisodes de traitement à la fluoroquinolone et 40 anévrismes sur 36088 épisodes de traitement à l'amoxicilline.

- Fluoroquinolones : **1,2 pour 1000 personnes-années**
- Amoxicilline : 0,7 pour 1000 personnes-années

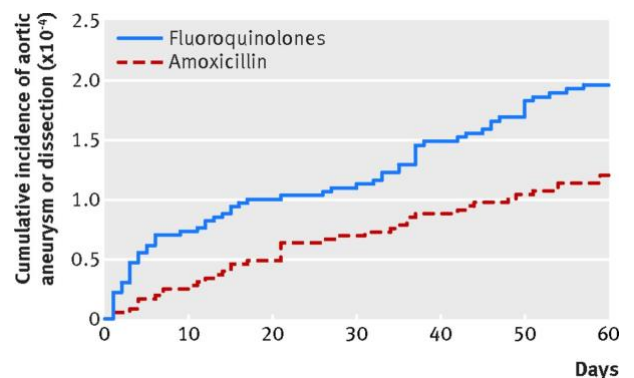


Figure 6 : (Pasternak et coll., 2018)

Pendant la période à risque de 60 jours après le début du traitement, l'utilisation des fluoroquinolones est associée à une augmentation de l'incidence des anévrismes ou des dissections aortiques de **66%**, ce qui équivaut à une différence absolue de 82 cas pour 1 million de traitements.

Afin de découvrir quelle était la période la plus à risque durant les 60 jours suivant la prise du médicament, ils ont découpé cette période en intervalles 10 jours, **41 % des événements** sont survenus dans les **10 jours suivant le début du traitement**. (C'est-à-dire pendant que le traitement est en cours) (Tableau en ANNEXE 2 : Nombre d'anévrismes ou de dissection durant les 60 jours qui suivent l'administration des fluoroquinolones divisée en intervalle de 10 jours)

Il n'y a **pas d'augmentation** du risque d'anévrisme ou de dissection aortique, **61 à 120 jours** après de début de la prise de fluoroquinolones.

Les types d'anévrismes aortiques les plus courants sont localisés dans la région :

1. Abdominale
2. Thoracique

Après les analyses de sous-groupes, ils ont pu avancer qu'il y avait pas de différence significative entre les rapports de risques avec l'utilisation de fluoroquinolones chez :

- Les femmes et les hommes
- Les patients âgés de 50 à 64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus.

3.1.3 Discussion

	1. Étude de N.Daneman & Coll. (Daneman et coll., 2015)	2. Étude de C-C.Lee & Coll. (C.-C. Lee et coll., 2015)	3. Étude de B.Pasternak & Coll. (Pasternak et coll., 2018)
Principal avancement	<p>Exposition aux fluoroquinolones :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque 2,4 fois plus élevé d'être atteint d'un anévrisme. (Cliniquement et statistiquement significatif) • Un usage raisonné aurait permis d'éviter plus de 200 anévrismes aortiques dans cette population. 	<p>Exposition aux fluoroquinolones et anévrisme ou dissection aortique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 fois plus de risque. • Risque accru, bien que diminué si utilisation antérieure • La durée de traitement impacte l'incidence • Chez les plus de 70 ans et les femmes, l'augmentation du risque est plus importante • Période à risque : 60jours suivant l'administration 	<p>Exposition aux fluoroquinolones :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,66 fois plus risques d'anévrisme et de dissection • 1,90 fois plus de risques d'anévrisme • Pas d'association avec le risque de dissection aortique, car (RR proche de 1). • Pas de différence significative selon le sexe et entre les patients de 50 à 64 ans et les plus de 65 ans • Risque le plus élevé lors des 10 premiers jours à compter de la première prise du médicament. • 61-120 jours après exposition aux fluoroquinolones pas d'augmentation du risque.
Principales forces de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Étude de grande ampleur. • Longue durée de suivi. • Résultats robustes : analyses de sensibilité, de sous-groupes et de traceurs (positif : 	<ul style="list-style-type: none"> • Étude de grande ampleur. • Longue durée de suivi. • Diminution du biais de confusion en utilisant un résultat ajusté par score de propension. 	<ul style="list-style-type: none"> • Étude de grande ampleur. • Longue durée de suivi. • Se sont basés sur les 2 études précédentes pour affiner leur étude.

	<p>infection au <i>Clostridium difficile</i> et négatif : comparaison avec amoxicilline²).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prise en compte des facteurs de risques • Diminution du biais de confusion en utilisant un résultat ajusté par score de propension. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en compte des covariables (facteurs de risques) • Réalisation d'une analyse de sensibilité (effet des différentes définitions de l'évènement) afin de diminuer le biais de détection. 	<ul style="list-style-type: none"> • Test de spécificité en comparant les résultats avec l'amoxicilline*³ • Prise en compte des covariables (facteurs de risques) • Diminution du biais de confusion en utilisant un résultat ajusté par score de propension.
Principales limites de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Se base sur une utilisation supposée (sur la prescription non sur la prise du médicament) • 1 seul pays et uniquement chez les personnes de plus de 65 ans • Prise en compte des critères dont ils avaient accès. Tabagisme, consommation d'alcool ou encore l'IMC ne sont donc pas toujours pris en compte. • Étude d'observation, rétrospective : données non randomisées, confusion résiduelle probable • RR pouvant être surévalué, les RR comparent la prise, à la non-prise de fluoroquinolones. Ils auraient pu comparer en fonction de l'amoxicilline afin de limiter 	<ul style="list-style-type: none"> • Se base sur une utilisation supposée (lorsque l'on commande pour un remboursement) • 1 seul pays • Prise en compte des critères dont ils avaient accès. Tabagisme, consommation d'alcool ou encore l'IMC ne sont donc pas toujours pris en compte. • Étude d'observation, rétrospective : données non randomisées, confusion résiduelle probable • Pas de comparateur actif (par exemple amoxicilline), RR possiblement surévalué 	<ul style="list-style-type: none"> • Se base sur une utilisation supposée (sur la prescription non sur la prise du médicament) • 1 seul pays et uniquement chez les personnes de plus de 50 ans • Prise en compte des critères dont ils avaient accès. Tabagisme, consommation d'alcool ou encore l'IMC ne sont donc pas toujours pris en compte. • Étude d'observation, rétrospective : données non randomisées, confusion résiduelle probable • Une classification erronée de l'exposition et des résultats est toujours possible dans une étude de base de données.

² Amoxicilline = comparateur actif, permet de limiter les facteurs de confusion comme la prise d'antibiotique ou encore, l'indication.

³

	<p>le biais de confusion comme la prise d'antibiotiques ou encore l'indication.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confusion résiduelle, bien que le RR avec l'amoxicilline soit inférieur qu'avec les FQ, il n'est pas égal à 0 • Une classification erronée de l'exposition et des résultats est toujours possible dans une étude de base de données. • Une sous-détection des événements de résultat légers ou asymptomatiques est possible. • Fenêtre à risque pris en compte est de 30 jours. Comme on peut le voir dans les autres études, la fenêtre est plutôt de 60 jours • Ces résultats sont applicables principalement à la ciprofloxacine étant donné que c'est la fluoroquinolone la plus fréquente dans cette cohorte. Mais c'est le reflet de la population. 	<ul style="list-style-type: none"> • Une classification erronée de l'exposition et des résultats est toujours possible dans une étude de base de données. • Ces résultats sont applicables principalement à la ciprofloxacine étant donné que c'est la fluoroquinolone la plus fréquente dans cette cohorte. Mais c'est le reflet de la population. • Une sous-détection des événements de résultat légers ou asymptomatiques est possible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ces résultats sont applicables principalement à la ciprofloxacine étant donné que c'est la fluoroquinolone la plus fréquente dans cette cohorte. Mais c'est le reflet de la population. • Une sous-détection des événements de résultat légers ou asymptomatiques est possible.
--	--	---	--

3.2 Études cas témoins : Régurgitation et insuffisance valvulaire cardiaque.

3.2.1 Méthodes

	M.Etminan & Coll (Etminan et coll., 2019)	J.E.Strange & Coll (Strange et coll., 2021)
But	Évaluer si les fluoroquinolones sont associées à une augmentation du risque de régurgitation aortique et mitrale .	Évaluer l'association entre l'utilisation des fluoroquinolones et des taux accrus d'insuffisance aortique ou mitrale incidente dans une cohorte nationale d'adultes ainsi que dans une population à haut risque de patients souffrant d'hypertension .
Population Cible	Étude cas-témoins : Cohorte regroupant 8 272 981 américains dont 12.502 cas de régurgitation valvulaire et 125.020 sujets témoins.	4.416.252 personnes éligibles (danois de 30 à 100 ans, sans facteurs favorisant la régurgitation), dont 38 370 cas de régurgitation valvulaire avec 1 115 100 témoins appariés. (Base de données : Registre clinique à l'échelle nationale)
Durée d'observation	Étude cas témoins : 10 ans (2006-2016) Analyse de disproportion : 14 ans (2004-2018)	13 ans (2005-2018)
Analyses principales	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse de disproportion : comparer le nombre de rapports de régurgitation valvulaire lié à la prescription de fluoroquinolones avec le nombre lié à tous les autres médicaments à partir de la base de données du système de notification des effets indésirables de la Food and Drug Administration des États-Unis (FAERS). • Étude cas-témoins à partir de la base de données américaine PharMetrics Plus (IQVIA)⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins (HR ajusté à celui de la pénicilline V) <ol style="list-style-type: none"> a) définition de cas basée sur des codes de diagnostic b) définition de cas basé sur les interventions chirurgicales dues à une régurgitation valvulaire. • Étude cas témoins dans une cohorte comprenant uniquement des hypertendus • Analyse de la relation dose réponse. • Études cas témoins avec d'autres comparateurs actifs <ol style="list-style-type: none"> a) Amoxicilline b) Macrolide

⁴ Registre des données démographiques, des visites chez le médecin, des hospitalisations et des médicaments sur ordonnance pour plus de 150 millions d'inscrits basé sur une assurance maladie privée.

3.2.2 Résultats

M.Etminan & Coll. (Etminan et coll., 2019)					J.E.Strange & Coll. (Strange et coll., 2021)				
Analyse de disproportion	La prise de fluoroquinolones augmente le risque de régurgitation aortique et mitrale (OR de 1,45) par rapport à la prise d'autres médicaments.								
Étude cas-témoins : RR ajusté		Régurgitation mitrale et aortique combiné	Régurgitation mitrale	Régurgitation aortique	Étude cas-témoins : RR ajusté		Régurgitation mitrale et aortique (codes de diagnostic)		Régurgitation mitrale et aortique (intervention chirurgicale)
Amoxicilline	Actuelle (0-30j)	2,40	2,25	2,24	Pénicilline V	0-30j	0,91	0-364j	0,81
	Récent (31-60j)	1,47	1,45	1,46		0-90j	0,92	0-1092j	0,96
	Passé (61 à 364j)	1,06	1,03	1,09		0-364j	1,02		
Azithromycine	Actuelle (0-30j)	1,75	1,75	1,90	Amoxicilline	0-90j	0,73		
	Récent (31-60j)	1,37	1,39	1,59		0-364j	0,71		
	Passé (61 à 364 j)	1,18	1,14	1,07		0-90j	0,77		
					Macrolides	0-364j	0,82		

3.2.2.1 Strange (Strange et coll., 2021)

Selon cette étude, il n'existe **aucune relation dose-réponse** entre l'exposition cumulée aux fluoroquinolones et les taux de régurgitation valvulaire.

Cohorte d'hypertendus : Chez les patients hypertendus et donc à risque d'insuffisance valvulaire, le traitement aux fluoroquinolones n'était pas associé à une augmentation des taux de régurgitation aortique ou mitrale par rapport aux patients exposés à la pénicilline V (Annexe numéro 3 : Risques ajustés de régurgitation valvulaire dans une cohorte de patients hypertendus). Il n'y a pas non plus de relation dose-réponse dans cette cohorte.

3.2.3 Discussion.

	M.Etminan & Coll. (Etminan et coll., 2019)	J.E.Strange & Coll (Strange et coll., 2021)
Principal avancement	<ul style="list-style-type: none"> • L'exposition aux fluoroquinolones est associée à un doublement du risque de régurgitation valvulaire lors de la prise actuelle (0-30 jour après la prise) • Période de risque est la plus élevée les 30 jours qui suivent l'exposition aux fluoroquinolones et reste significative jusqu'à 60 jours. Lors d'une ancienne prise de fluoroquinolones (plus de 60 jours), le risque de régurgitations valvulaire est très minime. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'association entre la prise de fluoroquinolone et le risque de régurgitation valvulaire. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Malgré l'utilisation d'une cohorte de patients hypertendus jugés à haut risque de régurgitation valvulaire ⇒ Malgré le changement de définition de l'évènement (intervention chirurgicale)) • Aucune relation entre l'exposition cumulée aux fluoroquinolones et les taux de régurgitation valvulaire. (Aucune relation dose-réponse)
Principales forces de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Première étude sur le sujet • Cohorte de grande taille. • Mesures prises pour diminuer les facteurs de confusion (exclusion d'affections qui auraient pu être des facteurs de confusion potentiels, prise en compte des covariables), • Utilisation de 2 comparateurs afin d'éviter les biais protopathiques, d'indications ou encore de prise d'antibiotique et d'infection étant donné que ces antibiotiques ont des spectres d'activités différents. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte de grande taille • Mesures prises pour diminuer les facteurs de confusion • Utilise une cohorte avec uniquement des patients à risque (hypertension) • Utilisation de 3 comparateurs actifs afin de diminuer les biais protopathiques, biais d'indications ou encore de prise d'antibiotique et d'infection étant donné que ces antibiotiques ont des spectres d'activités différents.

<p>Principales limites de l'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Que dans un pays (USA) et chez les personnes les plus aisées, capables de se payer une assurance maladie. • Étude d'observation, rétrospective : données non randomisées, confusion résiduelle probable. • Se base sur une utilisation supposée (sur la prescription non sur la prise du médicament) • Prise en compte des critères dont ils avaient accès. Tabagisme, consommation d'alcool ou encore l'IMC ne sont donc pas pris en compte. • Ces résultats sont applicables principalement à la ciprofloxacine étant donné que c'est la fluoroquinolone la plus fréquente dans cette cohorte. Mais c'est le reflet de la population. • Une analyse de disproportion ne peut souvent pas montrer la relation de cause à effet, mais elle a été confirmée par une étude cas témoins. • Possible biais de déclaration à PharMetrics ou à FAERS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Que dans un pays (Danemark) • Étude d'observation, rétrospective : données non randomisées, confusion résiduelle probable • Se base sur une utilisation supposée (sur la prescription non sur la prise du médicament) • Prise en compte des critères dont ils avaient accès. Tabagisme, consommation d'alcool ou encore l'IMC ne sont donc pas pris en compte. • Ces résultats sont applicables principalement à la ciprofloxacine étant donné que c'est la fluoroquinolone la plus fréquente dans cette cohorte. Mais c'est le reflet de la population. • Possible biais de déclaration.
---------------------------------------	--	---

3.3 Études mécanistiques.

3.3.1 S.A LeMaire & Coll (LeMaire et coll., 2018)

Cette étude a pour objectif d'examiner l'effet de la ciprofloxacine sur le développement de **l'anévrisme et de la dissection aortique** chez la souris.

3.3.1.1 Mode opératoire

1. Un groupe de souris, que j'appellerai les **souris « challengée »** a reçu un **régime riche en graisse** et une perfusion **d'angiotensine** à faible dose (1000 ng/min/kg).
2. Le groupe de souris témoin a reçu **un régime normal** et une infusion de solution saline
3. Randomisation
4. Administration de **ciprofloxacine** (100 mg/kg/j) ou gavage d'un contrôle négatif
5. Comparaison du développement d'un anévrisme ou d'une dissection dans les différents groupes.
6. Les cellules musculaires lisses aortiques ont ensuite été examinées dans des cellules en culture. Afin d'analyser l'activité des **métalloprotéines matricielles (MMP)**, de la **lysyl oxydase (LOX)** et de détecter la présence de ROS.

3.3.1.2 Résultats

Les souris ont été séparées en 4 groupes et ont été suivies pendant 1 an

- Régime « normal » sans traitement à la ciprofloxacine
- Ciprofloxacine + régime « normal »
- Régime riche en graisse et injection d'angiotensine II sans traitement à la ciprofloxacine
- Ciprofloxacine + Régime riche en graisse et injection d'angiotensine II

Après ces 1 an, ils ont évalué les souris souffrant d'une

- Dilatation aortique
- Anévrisme/dissection aortique
- Anévrisme/dissection aortique sévère
- Rupture aortique/décès

	Dilatation aortique	Anévrisme/dissectio n aortique	Anévrisme/dissectio n aortique sévère	Rupture aortique/décès
Ciprofloxacine seule	20 %	0 %	0 %	0 %
Régime graisse + Angiotensine II	71 %	45 %	24 %	0 %
Ciprofloxacine + Régime graisse + Angiotensine II	98 %	79 %	67 %	15 %

Il ressort de ce tableau que la **ciprofloxacine n'induit pas la formation spontanée** d'anévrisme ou de dissection aortique.

Cependant, elle **augmente** de manière significative la susceptibilité à la **progression**, de l'anévrisme, de la dissection et de la rupture aortique chez les **souris à risque** cardiovasculaire (soumise à un régime riche en graisse et administrations d'angiotensine II). Ces données suggèrent que la ciprofloxacine augmente la susceptibilité à la formation d'anévrisme et de dissection dans l'aorte thoracique et abdominale. Cette progression est équivalente chez les souris mâles et femelles.

Segment aortique le plus touché.

1. Aorte ascendante
2. Arc aortique
3. Aorte surrénale
4. Aorte thoracique descendante

Mécanisme d'action.

1. Protéines de la matrice extracellulaire

Afin de pouvoir quantifier le niveau de protéine, ils ont effectué une coloration et une quantification par immunofluorescence. (Annexe numéro 4 : Coloration et quantification des protéines LOX et MMP par immunofluorescence.)

- L'expression et l'activité des protéines **LOX⁵** sont augmentées lorsque la souris est challengée (régime gras + angiotensine II), mais **diminue** avec la ciprofloxacine.

⁵ Cette enzyme joue un rôle dans la réticulation et la stabilisation de l'élastine et du collagène, ainsi que dans l'organisation de la MEC (Guo et coll., 2016; Kagan & Li, 2003; V. S. Lee et coll., 2016)

- L'expression et l'activité des métalloprotéinases matricielles⁶ (**MMP**) ont significativement **augmenté** lorsque la souris est challengée et a reçu de la ciprofloxacine.
- Aucune différence significative dans les niveaux de collagène (I et III)
- Fragmentation des fibres élastiques

Les parois aortiques des souris testées qui ont reçu de la **ciprofloxacine** ont montré une **destruction aortique significative**, accompagnée d'une **diminution de l'expression de LOX** et d'une **expression** et d'une **activité accrues des MMP**.

2. Apoptose et nécrose

Il a été démontré que la ciprofloxacine induit la **mort cellulaire** et **supprime la prolifération cellulaire dans les cellules** tendineuses, ostéoblastiques et bien d'autres (Holtom et coll., 2000; Kamocki et coll., 2015; Somekh, Douer, et coll., 1989; Somekh, Lev, et coll., 1989; Tsai et coll., 2008, 2009; Williams et coll., 2000; Zhao et coll., 2010)

Après un dosage TUNEL⁷, les chercheurs ont pu conclure que **l'apoptose et la nécrose sont augmentées** dans la paroi aortique des souris challengées ayant reçu de la ciprofloxacine. De plus, le niveau de ROS était plus élevé dans les tissus aortiques des souris provoquées recevant de la ciprofloxacine.

3. Expression génique dérégulée dans les cellules musculaires lisses aortiques.

Le traitement des cellules musculaires lisses par la ciprofloxacine pendant 24 heures a réduit de manière **dose-dépendante** les niveaux de plusieurs protéines de la MEC, y compris la protéine LOX. Elle agit en diminuant les niveaux d'ARN messager LOX et en diminuant l'activité des LOX.

Elle augmente les niveaux des MMP-1 et 9, mais diminue celui des TIMP-1 qui sont les inhibiteurs endogènes des MMP, ce qui mène donc à une augmentation de l'activité des MMP.

Ces données indiquent que la ciprofloxacine peut **réduire la biosynthèse et la stabilité** de la **MEC** tout en favorisant l'activation des MMP et la destruction de la MEC.

⁶ Les MMP dont la MMP9 sont impliquées dans la destruction de la MEC (Akiyama et coll., 2006; Karakaya et al., 2006; Wen et coll., 2012)

⁷ Dosage TUNEL : Méthode de détection de la fragmentation de l'ADN générée durant l'apoptose.(Kyrylkova et coll., 2012)

4. Inhibition de la prolifération cellulaire et induction de lésions dans les cellules musculaires aortiques.

La ciprofloxacine **inhibe la progression du cycle cellulaire** (surtout, phase G2) dans les cellules musculaires lisses aortiques.

Elle **induit la mort cellulaire** due à l'apoptose (voire point 2) et la nécroptose qui est activée par la phosphorylation d'un domaine de type kinase.

Ce qui est conforme aux résultats rapportés dans d'autres études et sur d'autres types de cellules. (Holtom et coll., 2000; Kamocki et coll., 2015; Somekh, Douer, et coll., 1989; Somekh, Lev, et coll., 1989; Tsai et coll., 2008, 2009; Williams et coll., 2000; Zhao et coll., 2010)

5. Action sur l'ADN

La ciprofloxacine provoque :

- La **libération de l'ADN** nucléaire et mitochondrial dans le cytosol
- Le dysfonctionnement mitochondrial
- La production de **ROS**
- L'activation de la voie de signalisation du capteur d'ADN cytosolique **STING** (stimulateur des gènes d'interféron), ce mécanisme est impliqué dans la perturbation de l'intégrité de la MEC, via la diminution des LOX et l'augmentation MMP 1 et 9. (Ablasser et coll., 2013; Ouyang et coll., 2012; Sun et coll., 2013; Wu et coll., 2013; X. Zhang et coll., 2013)

3.3.1.3 Discussion

Mécanisme probable expliquant les effets indésirables de la ciprofloxacine :

- Plusieurs études ont montré que les fluoroquinolones **inhibent la production de collagène** dans les ténocytes et les fibroblastes. (Chang et coll., 2012; Menon et al., 2013; Orobello et coll., 2016; Sendzik et coll., 2010; Tsai et coll., 2008)
- Plusieurs études ont montré que la ciprofloxacine **inhibe l'expression des TIMP-1** tout en **induisant l'expression des MMP** dans la cornée (Sharma et coll., 2011), les cellules et tissus tendineux (Corps et coll., 2002; Menon et coll., 2013; Sendzik et coll., 2010; Tsai et coll., 2011), dans les fibroblastes (BUJOR et coll., 2012) et grâce à cette étude, dans les cellules musculaires lisses aortiques. Ce qui augmente l'activité des MMP et donc la destruction des tissus.
- **Diminution, voir suppression de l'expression des LOX** entraînant une diminution de la stabilité des fibres élastiques de la média de la paroi aortique.

- Plusieurs études ont montré que les fluoroquinolones **inhibent la prolifération cellulaire** et **induisent l'apoptose** et cela a été confirmé pour les cellules musculaires lisses aortiques dans cette étude.(Holtom et coll., 2000; Kamocki et coll., 2015; Somekh, Douer, et coll., 1989; Somekh, Lev, et coll., 1989; Tsai et coll., 2008, 2009; Williams et coll., 2000; Zhao et coll., 2010)
- Les fluoroquinolones sont connues pour inhiber l'ADN topoisomérase IV bactériennes, mais de nombreuses études ont montré qu'elles inhibent également les topoisomérases humaines et induisent des effets cytotoxiques dans les cellules humaines.(Bisacchi & Hale, s. d.; Bredberg et coll., 1991; Bromberg et coll., 2003; Elsea et coll., 1993; Fu et al., 2014; Hussy et al., 1986; Kloskowski et coll., 2012; Oomori et coll., 1988; Perrone et coll., 2002; Pessina et coll., 1989)
- Actions sur l'ADN

Cette étude nous a permis d'apprendre divers mécanismes utilisés par les fluoroquinolones pour atteindre l'intégrité du système cardiovasculaire. **D'autres études sont nécessaires**, on devrait confirmer ces résultats dans une population humaine, avec d'autres fluoroquinolones et pouvoir étudier les effets en fonction du temps ou de la dose.

3.3.2 Étude de D.G.Guzzardi 2019 (Guzzardi et coll., 2019)

Cette étude, bien que se trouvant dans le DHPC en rapport aux régurgitations valvulaires, est intéressante pour comprendre le développement d'anévrisme suite à la prise de fluoroquinolones.

Elle a pour objectif d'évaluer la dérégulation de la matrice extracellulaire (MEC) médiée par les myofibroblastes aortiques humains en tant que **mécanisme** cellulaire possible de l'aortopathie⁸ liée aux fluoroquinolones.

3.3.2.1 Méthode et Résultats

1. Isolement et caractérisation des myofibroblastes

Ils ont commencé par prélever et isoler les myofibroblastes⁹ à partir de l'adventice aortique de 9 patients subissant une chirurgie élective de l'aorte ascendante.

Les cellules ont été cultivées afin de comparer les effets de différentes concentrations de fluoroquinolones 0 µM -100 µM -250 µM -500 µM.

⁸ L'aortopathie est un remodelage inadéquat de l'aorte, pouvant provoquer une dilatation (anévrisme) ou même un déchirement (dissection)

⁹ Cellules abondantes dans l'adventice, qui médient le remodelage de la MEC artérielle.

2. Quantification des MMP et TIMP via le dosage de billes fluorescentes multiplex

Ils ont dosé la libération des différentes enzymes MMP et TIMP par les myofibroblastes après une exposition à différentes concentrations de fluoroquinolones.

Les concentrations des différentes **MMP** et **TIMP diminuent** suivant l'augmentation de concentration des fluoroquinolones, pour la plupart cette diminution est assez marquée à partir de **250 µM**. (Annexe numéro 5 : Concentrations MMP et TIMP en fonction de la concentration en fluoroquinolone.) À l'exception des **MMP-9 et 13** qui restent **inchangées** après cette exposition.

La MMP-9 est un médiateur de l'aortopathie.(Aimes & Quigley, 1995; Dilmé et coll., 2014; Nagase & Woessner, 1999) et les TIMP sont les inhibiteurs endogènes des MMP.

Ils ont donc utilisé comme indice de la **capacité de dégradation de la MEC**, les rapports **MMP-9/TIMP-1** et **MMP-9/TIMP-2**.

Comme on peut le voir sur le graphique en annexe (Annexe numéro 6 : Graphique de la concentration en MMP-9/TIMP en fonction de la concentration en fluoroquinolone), plus la concentration en fluoroquinolone augmente, plus les MMP9 sont majoritaires et donc plus l'aortopathie va se déclencher.

3. Effet direct de l'exposition aux fluoroquinolones sur la dégradation MEC

Afin d'évaluer les changements morphologiques des myofibroblastes aortiques et leur capacité à dégrader la MEC. Ils ont placé des myofibroblastes avec différentes concentrations de fluoroquinolones sur une plateforme matricielle de collagène tridimensionnelle contenant de la gélatine-FITC¹⁰. Cette plateforme émettra de la fluorescence lorsque la gélatine (et donc le collagène) sera dégradée et cette fluorescence sera proportionnelle à la dégradation.

Cette **dégradation** est **marquée** à partir d'une concentration en fluoroquinolones de **250 µM**. (Annexe 7 : Dégradation du collagène en fonction de la concentration en fluoroquinolone.)

4. Exposition fluoroquinolones et la suppression expression de collagène 1

Ils ont également pu démontrer à l'aide d'un immunoblot et d'une coloration immunofluorescente que l'exposition aux fluoroquinolones **diminue voire supprime proportionnellement à sa concentration l'expression du collagène-1**

¹⁰ Gélatine-FITC est une gélatine conjuguée à une solution de 1% d'isothiocyanate de fluorescéine

5. Influence des fluoroquinolones sur l'apoptose, la nécrose et le métabolisme des cellules myofibroblastiques.

La viabilité cellulaire a été déterminée par coloration à l'annexine-V pour l'apoptose et à l'iodure de propidium pour la nécrose, et le métabolisme a été comparé à l'aide d'un dosage colorimétrique.

Selon ces tests, les fluoroquinolones **n'influencent** pas la viabilité et le métabolisme des myofibroblastes aortiques.

3.3.2.2 Discussion

Mécanisme probable expliquant les effets indésirables de la ciprofloxacine :

- Induction d'un **dérèglement de l'homéostasie de la MEC**, ce qui va perturber son intégrité et altérer sa force biomécanique conduisant à un affaiblissement, une dissection ou une rupture aortique.
- Induction d'un **déséquilibre entre les MMP et les TIMP** entraîné par une diminution de l'expression de TIMP dans les myofibroblastes aortiques humains de patients atteints d'aortopathie connue.
- **Perturbation des fibres de collagène** tout en atténuant simultanément l'expression du collagène de la MEC.
- **Capacité réduite** des myofibroblastes aortiques pour la **synthèse de collagène-I**, ce qui peut conférer une fragilité biomécanique à la paroi aortique.
- Des études antérieures sur d'autres types de cellules suggèrent que le remodelage inadapté de la MEC médié par les fluoroquinolones peut être attribuable à une augmentation de l'expression et du niveau de MMP. (Dilmé et coll., 2014) Cette étude affirme que les fluoroquinolones induisent un déséquilibre dans l'axe MMP-TIMP, mais soutiennent que ce mécanisme est largement entraîné par une réduction de l'inhibition du TIMP et non une augmentation des MMP.
- Diminution des niveaux de plusieurs MMP en réponse à l'exposition à la FQ, tandis que la MMP-9, un médiateur critique de la gélatinase et de la pathogenèse de l'aortopathie (Akiyama et coll., 2006; Chen et al., 2006; Goldfinger et coll., 2014; Karakaya et coll., 2006; Kent, 2014; Kurihara et coll., 2012) restent inchangés à la suite de l'exposition aux fluoroquinolones.
- Les conséquences vasculaires commencent à partir d'une dose de fluoroquinolones de **250 µM**.

À une concentration de **500 µM**, une diminution significative de l'abondance des TIMP, une augmentation de la dégradation de la MEC et une altération de l'expression du collagène-1 sont notées.

Cette étude complète les connaissances sur le mécanisme apporté par S.A.LeMaire & Coll. De plus, ils ont étudié les doses minimales pouvant provoquer une aortopathie, ce qui va être utile dans la pratique clinique afin de déterminer la fenêtre thérapeutique. Cependant, ces avancées ne se limitent qu'aux myofibroblastes aortiques humains, chez des patients souffrant d'aortopathie.

4 DISCUSSION.

4.1 Études cas-témoins : Association épidémiologique.

4.1.1 Anévrisme et dissection aortique.

Les trois études ont pour **but commun** d'évaluer l'association entre la prise de fluoroquinolones et le risque d'anévrisme et de dissection aortique.

Ce sont trois études **nationales** dans une population précise. Pour celle se déroulant au Canada (N.Daneman), les plus de 65 ans, celle à Taïwan (C-C.Lee), les plus de 18 ans, celle en Suède (B.Pasternak), les plus de 50 ans. Ces différences de cohorte peuvent expliquer les petites différences dans les résultats, bien que ces résultats soient assez similaires, ce qui apporte une certaine force (voir Critère de HILL numéro 2 : Reproductibilité au point 4.2). La durée d'observation est assez longue afin de pouvoir diagnostiquer les différents événements.

Ces 3 études sont de type cas-témoins ce qui engendre quelques limites communes comme un possible **biais d'information**. Le nombre de prises de fluoroquinolones dans l'étude est calculé en prenant en compte le nombre de prescriptions ou de délivrances, nous ne pouvons pas savoir si tous les patients ont été compliants. Ce sont par ailleurs des études rétrospectives, ils ne savent pas agir ou vérifier et n'ont pas accès à toutes les informations.

Les auteurs arrivent de manière indépendante à la conclusion que la prise de fluoroquinolone augmente le risque d'anévrisme et de dissection aortique.

N.Daneman & Coll, C-C.Lee & Coll et B.Pasternak & Coll ont trouvé que le risque de présenter un **anévrisme ou une dissection aortique** lors de la prise de fluoroquinolones est respectivement 2,24, 2,43 et 1,66 fois plus élevé. Bien que montrant une **tendance commune**, ces valeurs sont différentes et peuvent s'expliquer.

Contrairement à B.Pasternak & Coll et N.Daneman & Coll, C-C.Lee & Coll n'ont pas utilisé de comparateur actif (Amoxicilline) afin de pouvoir diminuer les facteurs de confusion pouvant être dus à l'indication ou la prise d'antibiotiques. N.Daneman & Coll, eux ont utilisé un comparateur actif, mais ne l'ont pas utilisé pour ajuster le risque relatif (RR). Il a également utilisé un nombre plus limité de covariables par rapport à ses confrères. Ce qui peut entraîner un biais en raison d'importants facteurs de risques non mesurés.

En plus de ce but commun, chaque étude apporte une **information supplémentaire**.

N.Daneman & Coll, eux ont tenté d'estimer le nombre d'anévrismes évitables si la prise et la durée de traitement étaient « raisonnable ».

Grâce à C-C.Lee & Coll, nous avons pu comparer le risque entre la prise **actuelle** (0-60jour après la prise), **passée** (61-365 jours) et **antérieure** (366-730 jours). Ils ont également comparé les risques en fonction de la **durée de prescription**.

L'étude de B.Pasternak & Coll est la plus récente, ils se sont basés sur les 2 études précédentes afin d'affiner leur méthodologie.

Suite à cette étude, nous pouvons dire que l'association est largement induite par l'anévrisme et non la dissection.

Ils ont également décrit la période la plus à risque, les **10 jours suivant la première prise**, c'est-à-dire durant la prise du médicament, étant donné qu'un traitement aux fluoroquinolones est d'environ 7 jours. Cela sous-tend donc à un mécanisme relativement aigu étant donné que l'association est au maximum lors de la prise du médicament et descend continuellement après l'arrêt de la médication.

Pour conclure, ces trois études sont complémentaires, bien qu'étant toutes les trois dans un continent différent ils arrivent à la même conclusion : il y a une **association** entre la prise de fluoroquinolones et le risque de survenue d'anévrisme.

Ce risque est plus élevé lorsque le traitement est en cours, et persiste, bien que diminué jusqu'à 60 jours après la première prise du médicament.

Ces études ont donc permis de démontrer une **association**, mais est-ce causal ?

Est-ce qu'on peut dire que ce sont les fluoroquinolones qui causent l'anévrisme ?

Afin de pouvoir affirmer cela, il faut que cette association réponde aux **critères de Hill**. (§4.2)

4.1.2 Régurgitation valvulaire

Pour publier sa communication directe aux professionnels de la santé (EMA, 2018), l'EMA s'appuie sur une seule étude, celle de M.Etminan & Coll, qui conclut que le risque de régurgitation est doublé lors de l'exposition aux fluoroquinolones.(Etminan et coll., 2019)

Afin de confirmer ou infirmer cette conclusion, J.E.Strange & Coll ont réalisé une étude cas témoins au Danemark et n'ont trouvé aucune corrélation entre l'exposition aux fluoroquinolones et le risque de régurgitation.

Ces 2 études cas-témoins ont été réalisées rigoureusement, en tenant compte des différents facteurs de risques en ajustant leurs résultats en fonction de celui d'autres médicaments.

Cette différence dans les résultats, pour moi est difficile à comprendre, c'est un problème des études cas témoins, qui sont des études d'observation.

C'est pourquoi il serait intéressant de poursuivre les recherches, réaliser d'autres études cas-témoins, mais surtout une étude en laboratoire peut être intéressante.

Par exemple, une étude sur les souris comme S.A.LeMaire & Coll ou les cochons étant donné qu'ils ont une morphologie cardiaque proche de celle de l'homme.(Crick et coll., 1998)

Personnellement, j'estime que le risque de régurgitation est probable, au regard de l'anatomie des valves aortique et mitrale. En effet, elles sont constituées de collagène (principalement du collagène de type I) et de tissu conjonctif qui forment la matrice extracellulaire. Nous avons pu voir dans les différentes études les effets des fluoroquinolones sur le collagène.

Pour conclure, des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions concernant la sécurité des fluoroquinolones concernant la régurgitation valvulaire.

4.2 Critères de Hill : épidémiologie causale.

Il s'agit de neuf critères pour fournir des preuves épidémiologiques de **causalité** entre une cause présumée (la prise de fluoroquinolone) et un effet observé (anévrisme, dissection aortique).(Ward, 2009)

1. Force de l'association : Risque relatif aux alentours de 2.
2. Reproductibilité, stabilité de l'association : L'association a été démontrée à des moments différents et dans des populations totalement différentes.
3. Spécificité : Les études observationnelles ont été stratifiées, ajustées en fonction de différentes covariables et le résultat reste significatif. Le groupe prenant des fluoroquinolones était similaire au groupe prenant de l'amoxicilline et le risque était plus élevé chez les patients prenant des fluoroquinolones.
4. Temporalité : L'effet doit se produire avant la cause. C'est le cas, le risque d'anévrisme et de dissection est plus élevé dans les 10 jours qui suivent la prise du médicament.
5. Relation dose-réponse : Comme on le voit dans l'étude de C-C. Lee & Coll, plus la durée de traitement est élevée, plus le risque d'anévrisme et de dissection augmente.
6. Plausibilité : SA.LeMaire & Coll et Guzzardi & Coll ont tous les 2 étudié le mécanisme de cette causalité possible.
7. Cohérence : Il y a une cohérence entre les observations épidémiologiques des études cas témoins et les résultats des études menées en laboratoires.
8. Preuves expérimentales : Elles ont été démontrées chez les souris par SA.LeMaire & Coll et sur des aortes humaines par Guzzardi & Coll.
9. Analogie : L'hypertension favorise le risque d'anévrisme si des facteurs de risques sont présents, comme les fluoroquinolones.

4.3 Explication mécanistique de l'impact des fluoroquinolones sur l'appareil cardiovasculaire.

Le mécanisme exact de la façon dont l'utilisation de la fluoroquinolone peut provoquer un anévrisme aortique, une dissection ou une régurgitation valvulaire est encore **inconnu**.

Étant donné le contexte assez récent de cette découverte, les études à ce sujet ne sont pas encore très nombreuses.

Mais plusieurs hypothèses ont été émises et ont été permises grâce à deux études, une sur les souris menée par S.A.LeMaire & Coll. (07/2018) et une sur les myofibroblastes humains menés par Guzzardi & Coll. (01/2019).

La matrice extracellulaire de la paroi aortique est composée principalement de collagène et d'élastine.

Les protéines de la matrice extracellulaire sont régulées par des enzymes protéolytiques, telles que les métalloprotéinases matricielles (**MMP**) ou la lysyl oxydase (**LOX**).

Les MMP ont une activité collagénolytique et donc jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'anévrisme ou de la dissection aortique. (Akiyama et coll., 2006; Chen et al., 2006; Goldfinger et coll., 2014; Karakaya et coll., 2006; Kent, 2014; Kurihara et coll., 2012)

Les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (**TIMP**) sont des inhibiteurs endogènes des MMP. Lors de l'exposition aux fluoroquinolones, **l'activité des MMP est augmentée**¹¹, ce qui va diminuer le diamètre, la quantité et la qualité des fibrilles de collagènes. Et donc entraîner une **dégradation de la matrice extracellulaire** et une **dégénération de la couche médiane**.

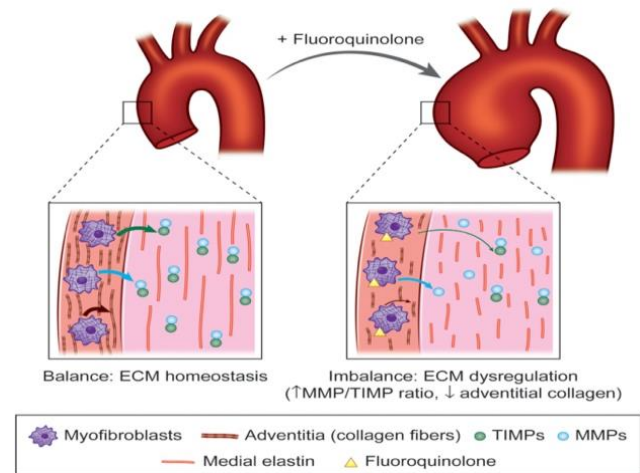


Figure 7 : (Guzzardi et coll., 2019)

La ciprofloxacine diminue également l'expression de la lysyl oxydase (**LOX**) dans la média

aortique, c'est une protéine essentielle pour la réticulation et la stabilisation de l'élastine et du collagène dans l'organisation de la matrice extracellulaire. (Guo et coll., 2016; Kagan & Li, 2003; V. S. Lee et coll., 2016)

L'augmentation de l'activité des MMP et la **diminution de l'expression des LOX** entraînent une destruction de l'architecture lamellaire élastique dans la paroi aortique chez les patients challengés (à risque) qui ont reçu une fluoroquinolone.

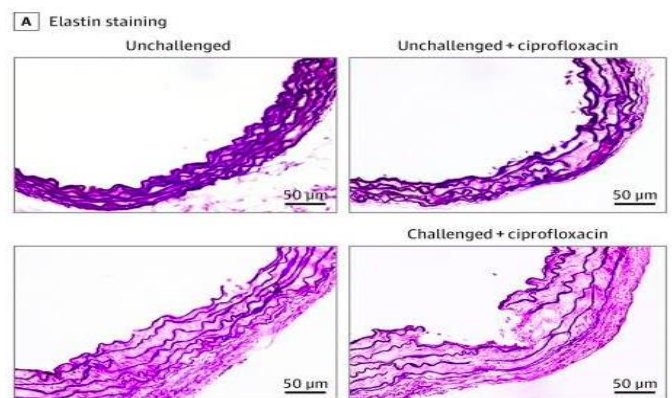


Figure 8 : (LeMaire et coll., 2018)

¹¹ Selon SA.Lemaire, cela est dû à une augmentation de l'expression et de l'activité des MMP.

Selon Guzzardi, cela serait majoritairement dû à une diminution des TIMP et donc une augmentation du ratio MMP-9/TIMP (bien que la plupart des MMP diminue la MMP-9 reste stable).

Bien que les mécanismes soient différents la conclusion est la même, une augmentation de l'activité des MMP.

L'exposition aux fluoroquinolones inhibe, voir supprime également **l'expression et la formation du collagène de type I** par les myofibroblastes.¹²

Concernant la prolifération, ou la mort cellulaire provoquée par les fluoroquinolones, les 2 études décrites précédemment ne s'accordent pas.

Celle de SA.Lemaire & Coll. sur les souris a conclu que l'exposition aux fluoroquinolones inhibe la prolifération et induit la mort cellulaire dans les cellules musculaires lisses aortiques. Ceci a été démontré par une augmentation de protéine ROS (Dérivé réactif de l'oxygène) chez les souris challengées ayant pris de la ciprofloxacine.

Alors que Guzzardi & Coll. déclarent que l'apoptose cellulaire, la nécrose et la viabilité métabolique n'étaient pas significativement influencées par l'exposition aux fluoroquinolones. Mais comme pour le collagène I, des études sur d'autres cellules/tissus ont prouvé la suppression de la prolifération cellulaire et l'induction de la mort cellulaire à la suite d'un traitement aux fluoroquinolones. (Holtom et coll., 2000; Kamocki et coll., 2015; Somekh, Douer, et coll., 1989; Somekh, Lev, et coll., 1989; Tsai et coll., 2008, 2009; Williams et coll., 2000; Zhao et coll., 2010)

S.A.Lemaine & Coll avancent également que la ciprofloxacine agit sur **l'expression génique** dans les cellules musculaires lisses aortiques. Elle pourrait donc **réduire la biosynthèse et la stabilité de la matrice extracellulaire tout en favorisant l'activation des MMP et la destruction de la matrice extracellulaire.**

La ciprofloxacine induit également des **dommages à l'ADN mitochondrial** et à l'**ADN nucléaire** entraînant un dysfonctionnement mitochondrial et la production de ROS.

Elle **active la voie de signalisation du capteur d'ADN cytosolique STING** (stimulateur des gènes de l'interféron). La perturbation de l'intégrité de la membrane extracellulaire induite par la ciprofloxacine peut être médiée par l'activation du capteur d'ADN cytosolique STING.

Pour conclure, le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé, ces 2 études et les études antérieures sur d'autres types de cellules nous ont permis d'émettre des hypothèses, mais des recherches sont encore nécessaires.

¹² Bien que SA Lemaire n'arrive pas à cette conclusion après son étude sur les souris, Guzzardi lui l'observe et beaucoup d'études sur d'autres types de cellules prouvent cette inhibition voire suppression. (Chang et coll., 2012; Menon et al., 2013; Orobello et coll., 2016; Sendzik et coll., 2010; Tsai et coll., 2008)

Les 2 études ont permis de démontrer le lien de cause à effet des fluoroquinolones sur l'aorthopathie. Bien que selon S.A Lemaire & Coll, la ciprofloxacine augmente la susceptibilité à la progression d'un anévrisme, elle ne provoque pas d'anévrisme seule.

5 ALTERNATIVES PRÉSENTANT UNE MEILLEURE BALANCE BENEFICE/RISQUE ?

Il existe des alternatives pour certaines maladies, comme la pneumonie et la sinusite, traitables, par exemple, par l'amoxicilline. Les fluoroquinolones sont néanmoins utilisées lorsque les divers antibiotiques ne sont pas ou plus efficaces. Bien que les risques soient élevés, l'efficacité des fluoroquinolones est notoire, en particulier grâce à ses excellentes propriétés pharmacocinétiques. (Rodvold & Neuhauser, 2001)

Elles sont donc réservées aux infections sévères, répondant à leur efficacité.

Pour résumé, on revient toujours à la balance bénéfice/risque. Comme décrit depuis le début du présent travail, les fluoroquinolones présentent des effets indésirables graves voir potentiellement mortels. Cela n'en reste pas moins une des classes d'antibactériens les plus efficaces, leur utilisation doit se limiter aux situations où il n'existe aucune autre alternative. Dès qu'une infection est sévère, les bénéfices dépassent les risques.

6 RÔLE DU PHARMACIEN LORS DE LA DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT.

J'estime important de réfléchir à ce que le pharmacien pourrait et devrait faire pour augmenter cette balance bénéfice/risque.

Comme évoqué précédemment, les fluoroquinolones sont encore beaucoup prescrites et peuvent provoquer de nombreux effets indésirables pouvant être handicapant à vie, voir potentiellement mortel.

Le rôle du pharmacien, professionnel de la santé est primordial pour la prévention.

Dans ce travail, je me suis concentré sur les effets indésirables cardiovasculaires. Je tente de décrire le rôle du pharmacien pour la délivrance de cette classe de médicament au regard des effets indésirables cardiovasculaire. Bien que lors de la délivrance de ce médicament, les professionnels de la santé doivent discuter des autres effets indésirables, qui ne font pas l'objet de ce travail.

Malgré les instructions concernant les modalités de prescription données par les instances (EMA et AFMPS), on constate dans la pratique qu'elles ne sont pas toujours respectées.

C'est pourquoi le rôle du pharmacien est primordial, en tant qu'expert du médicament, il est le dernier chaînon professionnel de la santé avant la prise du médicament.

Mon analyse est séparée en trois points afin de discuter du rôle des pharmaciens d'officine, des pharmaciens cliniciens et des membres des instances régulatrices du médicament dans la prévention.

6.1 Pharmacien d'officine.

6.1.1 Attention particulière lorsque l'on reçoit une prescription contenant une fluoroquinolone?

Afin de pouvoir délivrer le médicament en toute sécurité, l'idéal serait d'avoir accès au dossier médical du patient et pas seulement à la liste des médicaments délivrés à l'officine. Pratiquement, nous ne sommes dépendants que de ce que le patient veut bien partager avec nous et de ce que nous déduisons par rapport à sa médication.

La responsabilité initiale dépend du prescripteur. Si le patient a reçu cette prescription aux urgences, il est possible que les médecins n'aient pas eu accès à l'ensemble du dossier du patient. En revanche, si la prescription est faite par le médecin généraliste, théoriquement il est au courant des pathologies vasculaires du patient. C'est pourquoi le pharmacien doit pouvoir communiquer avec le patient avant la délivrance sans toutefois se substituer au médecin prescripteur

6.1.2 Questions de pré délivrance.

- Savez-vous pourquoi votre médecin vous a prescrit ce médicament ?
Afin de savoir si l'indication est justifiée ou s'il est préférable de lui délivrer une alternative avec l'accord du médecin.
- Souffrez-vous de pathologies cardiovasculaires ou avez-vous déjà eu des problèmes dans ce domaine ?

6.1.3 Médicaments inquiétants pouvant se trouver dans le dossier pharmaceutique partagé (DPP)

Étant donné que le pharmacien à l'officine n'a à sa disposition que l'historique médicamenteux du patient. Il est utile de connaître les médicaments associés à des maladies prédisposant aux effets indésirables des fluoroquinolones.

Médicaments « inquiétants »	Maladie possiblement liée
Antihypertenseurs	Anévrisme et syndrome de Marfan
Anticoagulants	Anévrisme et athérosclérose
Bêtabloquants	Dissection aortique et syndrome de Marfan
Statines	Athérosclérose

Si le DPP du patient contient l'une de ces classes de médicament, il serait préférable que le pharmacien s'intéresse à la cause de cette prise et d'évaluer la balance bénéfique/risque avant la délivrance.

Parmi les médicaments dont il faut se méfier, il y a également tous les médicaments contre-indiqués, comme les corticoïdes qui ont également une action néfaste sur les tendons.

6.1.4 Conseil post-délivrance

Il est important de conscientiser le patient, que c'est un médicament nécessaire pour sa santé, mais qu'il peut provoquer des effets indésirables.

Dès qu'il ressent des effets indésirables, il y a lieu de consulter le médecin sans attendre.

Au regard de la gravité des effets indésirables cardiovasculaires, il est important pour le patient de connaître les signes d'alertes.

6.1.4.1 Signes avant-coureurs de l'anévrisme aortique

Il est rare de trouver des signes évocateurs étant donné que la plupart des anévrismes de l'aorte thoracique restent asymptomatiques jusqu'à ce que des complications se développent. Mais il est possible de ressentir des symptômes dus à la compression des structures adjacentes comme une douleur dorsale (compression vertébrale), de la toux (compression de la trachée), une respiration sifflante, une dysphagie (due à la compression de l'œsophage), une raucité de la voix (due à une compression du nerf laryngé récurrent gauche ou du vague), des douleurs angineuses (dues à la compression d'une artère coronaire)

6.1.4.2 Signes avant-coureurs de la dissection aortique.

- Triade non spécifique et présente dans 33 % des cas :
 - ⇒ Douleur thoracique aiguë avec une irradiation vers le dos, parfois vers l'abdomen
 - ⇒ Tension asymétrique entre les 2 bras (>20 mmHg) ou abolition-diminution d'un pouls périphérique
 - ⇒ Anomalie de la radiographie standard thoracique (élargissement médiastinal, anomalie de la silhouette cardiaque, pleurésie)
- Dyspnée, transpirations vomissements

6.1.4.3 Signes avant-coureurs de la régurgitation valvulaire.

Battements cardiaques rapides ou irréguliers, essoufflements, fatigue/faiblesse, étourdissements/vertiges, inconfort/pression/serrement thoracique (angine de poitrine), gonflement des pieds et des chevilles.

6.2 Pharmacien clinicien.

Pour le pharmacien clinicien, le travail est plus aisé étant donné qu'il a accès le dossier médical du patient et est en contact direct avec le prescripteur.

Il peut donc se baser sur la liste des facteurs prédisposant aux effets indésirables cardiovasculaires. Et peut se concerter avec le prescripteur s'il trouve qu'il existe une meilleure alternative thérapeutique.

6.3 Membres des instances régulatrices du médicament nationales ou européenne

Comme vu précédemment, l'EMA après l'audience de juin 2018, lance un examen portant sur les effets indésirables graves, invalidants et potentiellement irréversibles des fluoroquinolones.

De cette évaluation, en sort une restriction de l'utilisation de ces antibactériens.

Bien que les prescripteurs aient reçu ces informations en partie via les DHPC de l'AFMPS. Il faut que les médecins intègrent ces nouvelles informations à leurs pratiques quotidiennes.

C'est pourquoi je trouve utile d'instaurer une campagne d'information auprès des prescripteurs, afin qu'ils respectent les décisions de la Commission Européenne.

Je trouve également qu'il serait utile d'avoir, comme aux États-Unis, une boîte noire, ou même un emballage spécifique afin que le pharmacien pense à donner toutes les informations.

7 CONCLUSION.

En 2018 et 2020, l'EMA communiqua à propos des effets indésirables cardiovasculaires des fluoroquinolones. Le risque d'anévrisme et de dissection est environ 2 fois plus élevé après l'exposition aux fluoroquinolones, cette association a été prouvée dans 3 études cas-témoins et 2 études discutant du mécanisme, dont une étude sur les souris.

Concernant le risque de régurgitation valvulaire, cette association ne peut pas encore être affirmée. En effet une nouvelle étude publiée en juillet 2021 conclut qu'il n'y a aucune association entre l'exposition et le risque de régurgitation. C'est pourquoi d'autres études sont nécessaires.

Suite à la prise de connaissance de ces nouveaux effets indésirables, une réévaluation de la balance bénéfice/risque est nécessaire. Ce médicament ne doit être délivré que pour des infections sévères, ne pouvant être soigné par un autre médicament présentant une meilleure balance.

Le rôle du pharmacien est primordial dans l'information du risque lors de la délivrance de la prescription. En effet, ces effets indésirables sont, dans la plupart des cas méconnus par les patients et parfois certains professionnels de santé.

8 ANNEXES

8.1 Annexe numéro 1 : Modèle multivariable évaluant l'association des fluoroquinolones avec des événements d'anévrisme aortique

Caractéristique du patient	RH ajusté	IC à 95 %	Valeur p
Utilisation actuelle des fluoroquinolones	2,24	2,02 à 2,49	<0,001
Démographie			
Sexe masculin	3,23	3,08 à 3,39	<0,001
Quintile de revenu	Référent	Référent	Référent
5 (le plus élevé)			
4	1,05	0,99 à 1,13	0,117
3	1,08	1,01 à 1,16	0,017
2	1,17	1,10 à 1,25	<0,001
1 (le plus bas)	1,20	1,12 à 1,28	<0,001
Utilisation des soins de santé			
Admissions à l'hôpital l'année précédente	1,05	1,01 à 1,10	0,029
Visites chez le médecin l'année précédente	1,01	1,00 à 1,01	<0,001
Comorbidités			
Diabète sucré	0,65	0,61 à 0,70	<0,001
Hypertension	1,33	1,28 à 1,39	<0,001
Athérosclérose	2,20	2,09 à 2,31	<0,001
Maladie rénale chronique	1,49	1,32 à 1,69	<0,001
Bronchopneumopathie chronique obstructive	1,47	1,37 à 1,59	<0,001
Hypothyroïdie	1,01	0,87 à 1,17	0,873
Dépression	1,12	0,99 à 1,29	0,083
Maladie inflammatoire de l'intestin	0,98	0,73 à 1,30	0,867
Malignité	0,92	0,73 à 1,15	0,457
Maladie du foie	0,88	0,46 à 1,69	0,698
Pneumonie au cours de la dernière année	1,24	1,10 à 1,39	<0,001
Infection des voies urinaires au cours de la dernière année	0,91	0,81 à 1,03	0,141

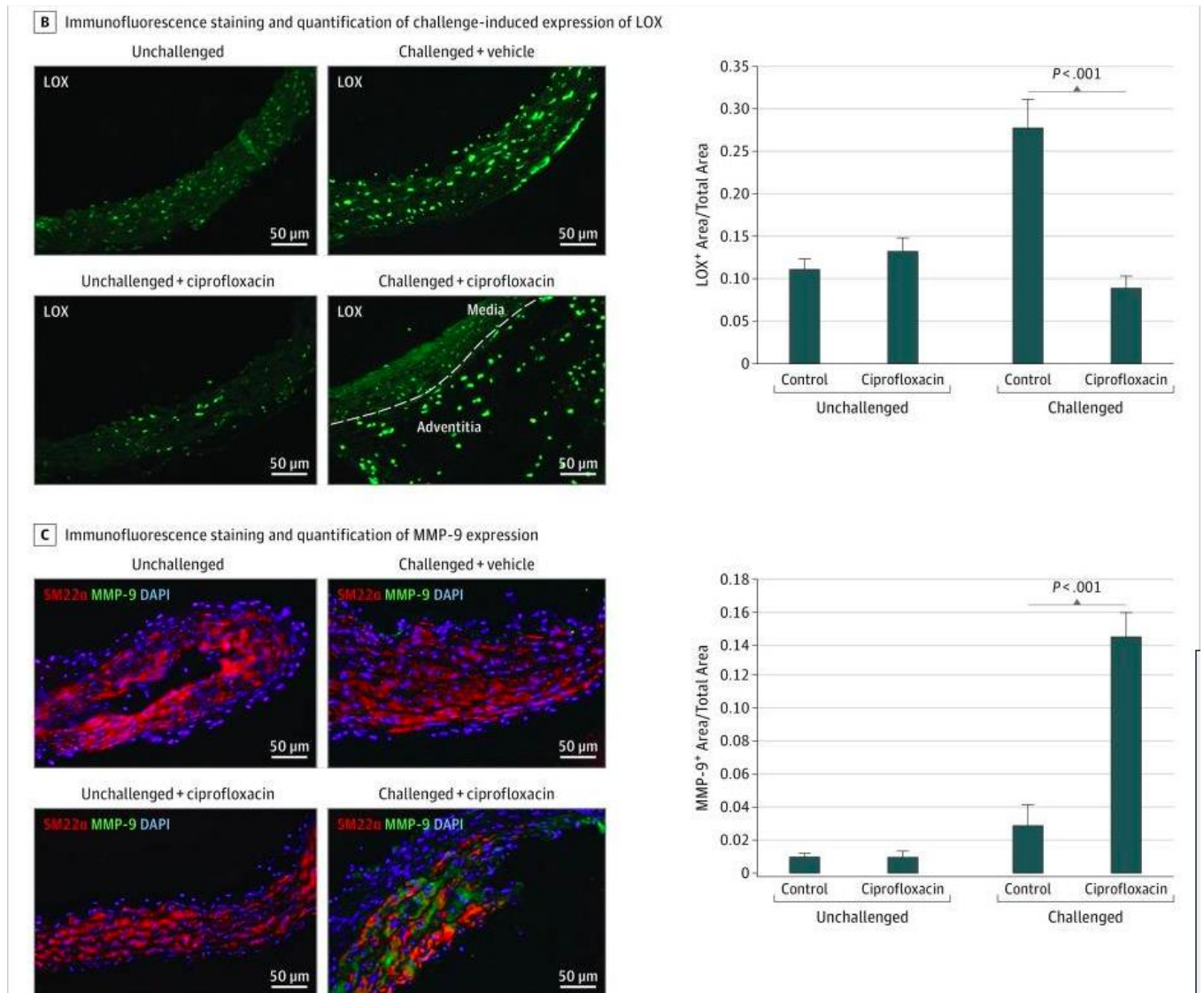
8.2 Annexe numéro 2 : Nombre d'anévrismes ou de dissection durant les 60 jours qui suivent l'administration des fluoroquinolones divisée en intervalle de 10 jours

intervalle de 10 jours	Fluoroquinolones orales (n=360 088)	Amoxicilline (n=360 088)
1-10	26	9
11-20	9	8
21-30	3	7
31-40	12	6
41-50	6	5
51-60	8	5

8.3 Annexe numéro 3 : Risques ajustés de réurgitation valvulaire dans une cohorte de patients hypertendus

Période	HR ajusté par rapport à la Pénicilline V
0-30j	0,82
0-90j	1,10
0-364j	1,06

8.4 Annexe numéro 4 : Coloration et quantification des protéines LOX et MMP
par immunofluorescence.



Figure

9https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=6233654_jamasurg-153-e181804-g004.jpg

8.5 Annexe numéro 5 : Concentrations MMP et TIMP en fonction de la concentration en fluoroquinolone.

	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-9	MMP-10	MMP-13	TIMP-1	TIMP-2	TIMP-4	MMP-9/TIMP-1	MMP-9/TIMP-2
0 μ M	0.96	0.96	1.08	0.80	1.08	1.06	0.99	1.03	0.90	1.03	0.88
100 μ M	0.86	0.73	0.90	0.76	0.86	1.04	0.95	0.87	0.94	0.83	0.81
250 μ M	0.64	0.56	0.64	0.72	0.53	0.94	0.75	0.66	0.70	1.02	1.43
500 μ M	0.24	0.22	0.57	0.70	0.49	0.95	0.44	0.32	0.39	1.86	2.93

8.6 Annexe numéro 6 : Graphique de la concentration en MMP-9/TIMP en fonction de la concentration en fluoroquinolone.

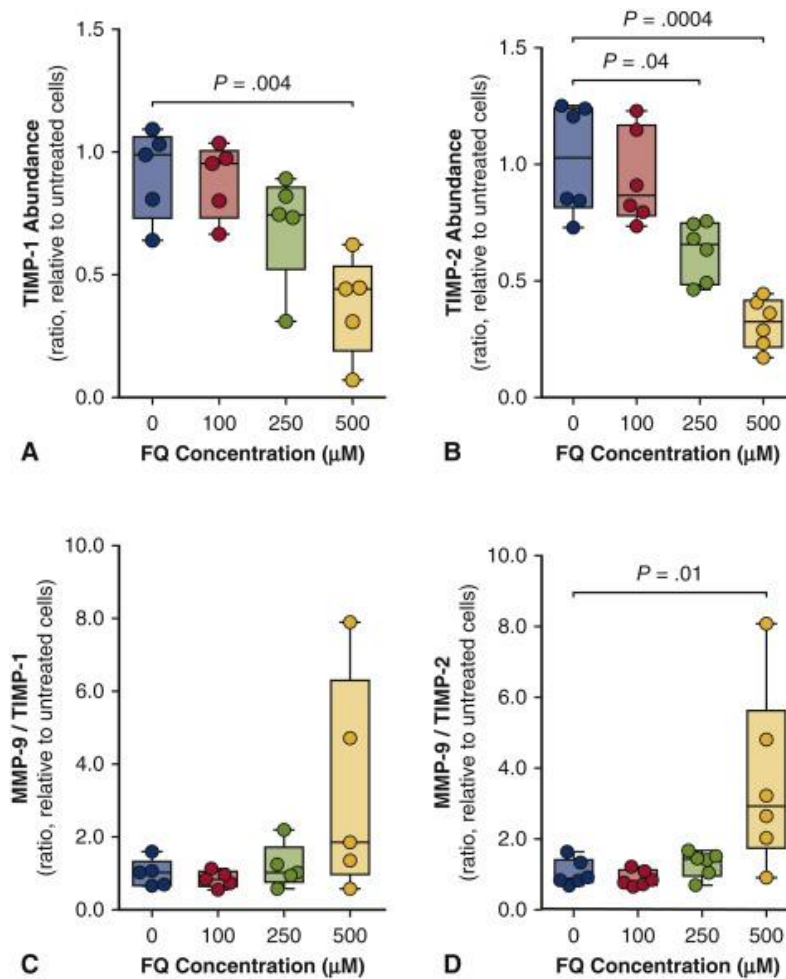


Figure 10 :(Guzzardi et coll., 2019)

8.7 Annexe numéro 7 : Dégradation du collagène en fonction de la concentration en fluoroquinolone.

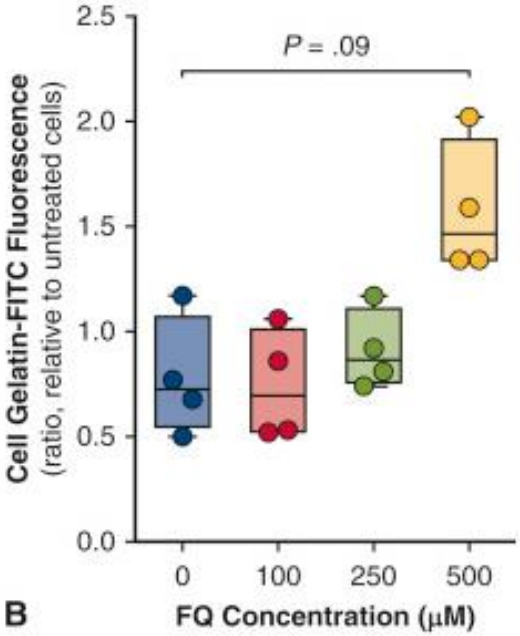


Figure 11 : (Guzzardi et coll., 2019)

9 DÉMARCHE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Afin de réaliser ce mémoire, différentes bases de données ont été consultées. Pour commencer, j'ai consulté toutes les communications des instances pharmaceutiques belges (AFMPS) et européennes (EMA), concernant les problèmes cardiovasculaires provoqués par les fluoroquinolones.

En ce qui concerne les informations sur la classe du médicament, j'ai consulté le site du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) dont les « Résumé des caractéristiques du produit » de la ciprofloxacine ainsi que les cours de chimie pharmaceutique de mon promoteur le Professeur Jean-Michel Dogné et celui de pharmacologie du Professeur Françoise Van Bambeke.

Pour les publications, j'ai commencé par examiner les références des DHPC de l'AFMPS. Je n'ai pas dû faire de sélection étant donné que les études utilisées répondaient toutes à mes critères (Récentes, pertinentes, qualitatives).

J'ai ensuite recherché si d'autres études non sélectionnées par l'EMA et l'AFMPS étaient disponibles. Mes recherches ont principalement été sur le site de pubmed avec comme mots clés dans « MESH »: « aneurysm », « aortic dissection », « collagen adverse effects », « fluoroquinolone », « ciprofloxacin », « adverse effects » « aorta » « heart » « heart valve » « heart valve diseases » « valve insufficiency ».

Cette recherche a été effectuée environ une fois tous les 2 mois, c'est comme cela que j'ai trouvé l'étude de J.E.Strange & Coll publiée en juillet 2021.

10 BIBLIOGRAPHIE.

10.1 Publications.

- Aimes, R. T., & Quigley, J. P. (1995). Matrix Metalloproteinase-2 Is an Interstitial Collagenase : INHIBITOR-FREE ENZYME CATALYZES THE CLEAVAGE OF COLLAGEN FIBRILS AND SOLUBLE NATIVE TYPE I COLLAGEN GENERATING THE SPECIFIC $\frac{3}{4}$ - AND $\frac{1}{4}$ -LENGTH FRAGMENTS (*). *Journal of Biological Chemistry*, 270(11), 5872-5876.
- Akiyama, M., Ohtani, H., Sato, E., Nagura, H., & Tabayashi, K. (2006). Up-regulation of matrix metalloproteinase-2 and membrane-type 1-matrix metalloproteinase were coupled with that of type I procollagen in granulation tissue response after the onset of aortic dissection. *Virchows Archiv*, 448(6), 811-821.
- Baumann, F., Makaloski, V., & Diehm, N. (2013). Aortenaneurysma und -dissektion. *Der Internist*, 54(5), 535-542.
- Bhattacharya, P., Mukherjee, S., & Mandal, S. M. (2020). Fluoroquinolone antibiotics show genotoxic effect through DNA-binding and oxidative damage. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 227, 117634.
- Bisacchi, G. S., & Hale, M. R. (s. d.). A “Double-Edged” Scaffold : Antitumor Power within the Antibacterial Quinolone. *Current Medicinal Chemistry*, 23(6), 520-577.
- Boudoulas, H., Sparks, E. E., & Wooley, C. F. (2006). Mitral valvular regurgitation : Etiology, pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations. *Herz*, 31(1), 6-13.
- Bredberg, A., Brant, M., & Jaszyk, M. (1991). Ciprofloxacin-induced inhibition of topoisomerase II in human lymphoblastoid cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
- Bromberg, K. D., Burgin, A. B., & Osheroff, N. (2003). Quinolone Action against Human Topoisomerase II α : Stimulation of Enzyme-Mediated Double-Stranded DNA Cleavage. *Biochemistry*, 42(12), 3393-3398.
- BUJOR, A. M., HAINES, P., PADILLA, C., CHRISTMANN, R. B., JUNIE, M., SAMPAIO-BARROS, P. D., LAFYATIS, R., & TROJANOWSKA, M. (2012). Ciprofloxacin has antifibrotic effects in scleroderma fibroblasts via downregulation of Dnmt1 and upregulation of Fli1. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(6), 1473-1480.
- Burden, D. A., & Osheroff, D. A. (1998). Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta*,

1400(1-3).

- Cazaubon, Y. (2018). *Évaluation par méthode in silico du risque d'émergence de la résistance bactérienne des antibiotiques : Exemple des fluoroquinolones et des glycopeptides en gériatrie.*
- Chang, H.-N., Pang, J.-H. S., Chen, C. P. C., Ko, P.-C., Lin, M.-S., Tsai, W.-C., & Yang, Y.-M. (2012). The effect of aging on migration, proliferation, and collagen expression of tenocytes in response to ciprofloxacin. *Journal of Orthopaedic Research*, 30(5), 764-768.
- Chen, L., Wang, X., Carter, S. A., Shen, Y. H., Bartsch, H. R., Thompson, R. W., Coselli, J. S., Wilcken, D. L., Wang, X. L., & LeMaire, S. A. (2006). A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase 9 gene (-8202A/G) is associated with thoracic aortic aneurysms and thoracic aortic dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131(5), 1045-1052.
- Corps, A. N., Harrall, R. L., Curry, V. A., Fenwick, S. A., Hazleman, B. L., & Riley, G. P. (2002). Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1 β in human tendon-derived cells. *Arthritis & Rheumatism*, 46(11), 3034-3040.
- Criado, F. J. (2011). Aortic dissection : A 250-year perspective. *Texas Heart Institute Journal*, 38(6), 694-700.
- Crick, S. J., Sheppard, M. N., Ho, S. Y., Gebstein, L., & Anderson, R. H. (1998). Anatomy of the pig heart : Comparisons with normal human cardiac structure. *Journal of Anatomy*, 193 (Pt 1), 105-119.
- Daneman, N., Lu, H., & Redelmeier, D. A. (2015). Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events : A longitudinal cohort study. *BMJ Open*, 5(11), e010077.
- De León Ayala, I. A., & Chen, Y.-F. (2012). Acute aortic dissection : An update. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 28(6), 299-305.
- Dilmé, J.-F., Bellmunt, S., Camacho, M., Solà-Vilà, D., Romero, J.-M., Escudero, J.-R., & Vila, L. (2014). Influence of Cardiovascular Risk Factors on Levels of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Human Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 48(4), 374-381.
- Elsea, S. H., McGuirk, P. R., Gootz, T. D., Moynihan, M., & Osheroff, N. (1993). Drug features that contribute to the activity of quinolones against mammalian

topoisomerase II and cultured cells : Correlation between enhancement of enzyme-mediated DNA cleavage in vitro and cytotoxic potential. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

- Erbel, R., Alfonso, F., Boileau, C., Dirsch, O., Eber, B., Haverich, A., Rakowski, H., Struyven, J., Radegran, K., Sechtem, U., Taylor, J., Zollikofer, Ch., Klein, W. W., Mulder, B., & Providencia, L. A. (2001). Diagnosis and management of aortic dissection : Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 22(18), 1642-1681.
- Etminan, M., Sodhi, M., Ganjizadeh-Zavareh, S., Carleton, B., Kezouh, A., & Brophy, J. M. (2019). Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(11), 1444-1450.
- Flint, N., Wunderlich, N. C., Shmueli, H., Ben-Zekry, S., Siegel, R. J., & Beigel, R. (2019). Aortic Regurgitation. *Current Cardiology Reports*, 21(7), 65.
- Fu, Y., Yang, Y., Zhou, S., Liu, Y., Yuan, Y., Li, S., & Li, C. (2014). Ciprofloxacin containing Mannich base and its copper complex induce antitumor activity via different mechanism of action. *International Journal of Oncology*, 45(5), 2092-2100.
- Goldfinger, J. Z., Halperin, J. L., Marin, M. L., Stewart, A. S., Eagle, K. A., & Fuster, V. (2014). Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(16), 1725-1739.
- Guo, D., Regalado, E. S., Gong, L., Duan, X., Santos-Cortez, R. L. P., Arnaud, P., Ren, Z., Cai, B., Hostetler, E. M., Moran, R., Liang, D., Estrera, A., Safi, H. J., null, null, Leal, S. M., Bamshad, M. J., Shendure, J., Nickerson, D. A., Jondeau, G., Milewicz, D. M. (2016). LOX Mutations Predispose to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circulation Research*, 118(6), 928-934.
- Guzzardi, D. G., Teng, G., Kang, S., Geeraert, P. J., Pattar, S. S., Svystonyuk, D. A., Belke, D. D., & Fedak, P. W. M. (2019). Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation : A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 157(1), 109-119.e2.
- Hicks, L. A., Bartoces, M. G., Roberts, R. M., Suda, K. J., Hunkler, R. J., Taylor, T. H., Jr, & Schrag, S. J. (2015). US Outpatient Antibiotic Prescribing Variation According to Geography, Patient Population, and Provider Specialty in 2011. *Clinical Infectious Diseases*, 60(9), 1308-1316.

- Hicks, L. A., Taylor, T. H. J., & Hunkler, R. J. (2013, avril 10). U.S. Outpatient Antibiotic Prescribing, 2010. Massachusetts Medical Society.
- Holtom, P. D., Pavkovic, S. A., Bravos, P. D., Patzakis, M. J., Shepherd, L. E., & Frenkel, B. (2000). Inhibitory effects of the quinolone antibiotics trovafloxacin, ciprofloxacin, and levofloxacin on osteoblastic cells in vitro. *Journal of Orthopaedic Research*, 18(5), 721-727.
- Hooper, D. C. (1995). Quinolone mode of action. *Drugs*, 49 Suppl 2, 10-15.
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2016). Topoisomerase Inhibitors : Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(9), a025320.
- Hussy, P., Maass, G., Tümmler, B., Grosse, F., & Schomburg, U. (1986). Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase alpha primase complex, topoisomerases I and II, and growth of mammalian lymphoblasts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
- Kagan, H. M., & Li, W. (2003). Lysyl oxidase : Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(4), 660-672.
- Kamocki, K., Nör, J. E., & Bottino, M. C. (2015). Effects of ciprofloxacin-containing antimicrobial scaffolds on dental pulp stem cell viability—In vitro studies. *Archives of Oral Biology*, 60(8), 1131-1137.
- Karakaya, O., Barutcu, I., Esen, A. M., Dogan, S., Saglam, M., Karapinar, H., Akgun, T., Karavelioglu, Y., Esen, O., Ozdemir, N., Turkmen, S., & Kaymaz, C. (2006). Relationship Between Circulating Plasma Matrix Metalloproteinase-9 (gelatinase-B) Concentration and Aortic Root Dilatation. *American Journal of Hypertension*, 19(4), 361-365.
- Kent, K. C. (2014, novembre 26). *Abdominal Aortic Aneurysms*; Massachusetts Medical Society.
- Kloskowski, T., Gurtowska, N., Olkowska, J., Nowak, J. M., Adamowicz, J., Tworkiewicz, J., Dębski, R., Grzanka, A., & Drewa, T. (2012). Ciprofloxacin is a potential topoisomerase II inhibitor for the treatment of NSCLC. *International Journal of Oncology*, 41(6), 1943-1949.
- Kurihara, T., Shimizu-Hirota, R., Shimoda, M., Adachi, T., Shimizu, H., Weiss, S. J., Itoh, H., Hori, S., Aikawa, N., & Okada, Y. (2012). Neutrophil-Derived Matrix Metalloproteinase 9 Triggers Acute Aortic Dissection. *Circulation*, 126(25),

3070-3080.

- Kyrylkova, K., Kyryachenko, S., Leid, M., & Kioussi, C. (2012). Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 887, 41-47.
- Lee, C.-C., Lee, M.-T. G., Chen, Y.-S., Lee, S.-H., Chen, Y.-S., Chen, S.-C., & Chang, S.-C. (2015). Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Internal Medicine*, 175(11), 1839-1847.
- Lee, M.-T. G., Lee, S.-H., Chang, S.-S., Lee, S.-H., Lee, M., Fang, C.-C., Chen, S.-C., & Lee, C.-C. (2014). Comparative Effectiveness of Different Oral Antibiotics Regimens for Treatment of Urinary Tract Infection in Outpatients : An Analysis of National Representative Claims Database. *Medicine*, 93(28), e304.
- Lee, V. S., Halabi, C. M., Hoffman, E. P., Carmichael, N., Leshchiner, I., Lian, C. G., Bierhals, A. J., Vuzman, D., Medicine, B. G., Mecham, R. P., Frank, N. Y., & Stitzel, N. O. (2016). Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(31), 8759-8764.
- LeMaire, S. A., Zhang, L., Luo, W., Ren, P., Azares, A. R., Wang, Y., Zhang, C., Coselli, J. S., & Shen, Y. H. (2018). Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surgery*, 153(9), e181804.
- Linder, J. A., Huang, E. S., Steinman, M. A., Gonzales, R., & Stafford, R. S. (2005). Fluoroquinolone prescribing in the United States : 1995 to 2002. *The American Journal of Medicine*, 118(3), 259-268.
- Mamdani, M., McNeely, D., Evans, G., Hux, J., Oh, P., Forde, N., & Conly, J. (2007). Impact of a Fluoroquinolone Restriction Policy in an Elderly Population. *The American Journal of Medicine*, 120(10), 893-900.
- Menon, A., Pettinari, L., Martinelli, C., Colombo, G., Portinaro, N., Dalle-Donne, I., d'Agostino, M. C., & Gagliano, N. (2013). New insights in extracellular matrix remodeling and collagen turnover related pathways in cultured human tenocytes after ciprofloxacin administration. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(3), 122-131.
- Mrsic, Z., Hopkins, S. P., Antevil, J. L., & Mullenix, P. S. (2018). Valvular Heart Disease. *Primary Care*, 45(1), 81-94.
- Nagase, H., & Woessner, J. F. (1999). Matrix Metalloproteinases *. *Journal of Biological Chemistry*, 274(31), 21491-21494.

- Oomori, Y., Yasue, T., Aoyama, H., Hirai, K., Suzue, S., & Yokota, T. (1988). Effects of fleroxacin on HeLa cell functions and topoisomerase II. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 22(Supplement_D), 91-97.
- Orobello, N. C., Dirain, C. O., Schultz, G., Milne-Davies, B. A., Ng, M. R. A., & Antonelli, P. J. (2016). Ciprofloxacin Decreases Collagen in Mouse Tympanic Membrane Fibroblasts. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 155(1), 127-132.
- Owens, R. C., Jr., & Ambrose, P. G. (2005). Antimicrobial Safety : Focus on Fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 41(Supplement_2), S144-S157.
- Pasternak, B., Inghammar, M., & Svanström, H. (2018). Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection : Nationwide cohort study. *BMJ*, 360, k678.
- Perrone, C. E., Takahashi, K. C., & Williams, G. M. (2002). Inhibition of Human Topoisomerase II α by Fluoroquinolones and Ultraviolet A Irradiation. *Toxicological Sciences*, 69(1), 16-22.
- Pessina, A., Neri, M. G., Muschiato, A., Mineo, E., & Cocuzza, G. (1989). Effect of fluoroquinolones on the in-vitro proliferation of myeloid precursor cells. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 24(2), 203-208.
- Rodvold, K. A., & Neuhauser, M. (2001). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 21(10P2), 233S-252S.
- Sakalihan, N., Limet, R., & Defawe, O. D. (2005). Abdominal aortic aneurysm. *Lancet (London, England)*, 365(9470), 1577-1589.
- Sendzik, J., Shakibaei, M., Schäfer-Korting, M., Lode, H., & Stahlmann, R. (2010). Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 366-374.
- Sharma, C., Velpandian, T., Baskar Singh, S., Ranjan Biswas, N., Bihari Vajpayee, R., & Ghose, S. (2011). Effect of fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinase in debrided cornea of rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 21(1), 6-12.
- Smart, D. J. (2008). Genotoxicity of topoisomerase II inhibitors : An anti-infective perspective. *Toxicology*, 254(3), 192-198.
- Somekh, E., Douer, D., Shaked, N., & Rubinstein, E. (1989). In vitro effects of ciprofloxacin and pefloxacin on growth of normal human hematopoietic progenitor cells and on leukemic cell lines. *The Journal of Pharmacology and Experimental*

Therapeutics, 248(1), 415-418.

- Somekh, E., Lev, B., Schwartz, E., Barzilai, A., & Rubinstein, E. (1989). The effect of ciprofloxacin and pefloxacin on bone marrow engraftment in the spleen of mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 23(2), 247-251.
- Strange, J. E., Holt, A., Blanche, P., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., Christensen, D. M., Hansen, M. L., Lamberts, M., Schou, M., Olesen, J. B., Fosbøl, E. L., Køber, L., & Rasmussen, P. V. (2021). Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation : A nationwide nested case-control study. *European Heart Journal*, 42(30), 2899-2908.
- Tanne, J. H. (2008). FDA adds “black box” warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ : British Medical Journal*, 337(7662), 135.
- Tsai, W.-C., Hsu, C.-C., Chen, C. P. C., Chang, H.-N., Wong, A. M. K., Lin, M.-S., & Pang, J.-H. S. (2011). Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *Journal of Orthopaedic Research*, 29(1), 67-73.
- Tsai, W.-C., Hsu, C.-C., Chen, H.-C., Hsu, Y.-H., Lin, M.-S., Wu, C.-W., & Pang, J.-H. S. (2009). Ciprofloxacin-mediated inhibition of tenocyte migration and down-regulation of focal adhesion kinase phosphorylation. *European Journal of Pharmacology*, 607(1), 23-26.
- Tsai, W.-C., Hsu, C.-C., Tang, F.-T., Wong, A. M. K., Chen, Y.-C., & Pang, J.-H. S. (2008). Ciprofloxacin-mediated cell proliferation inhibition and G2/M cell cycle arrest in rat tendon cells. *Arthritis & Rheumatism*, 58(6), 1657-1663.
- Villar, F., Pedro-Botet, J., Vila, R., & Lahoz, C. (2013). [Aortic aneurysm]. *Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Arteriosclerosis*, 25(5), 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.10.004>
- Ward, A. C. (2009). The role of causal criteria in causal inferences : Bradford Hill’s « aspects of association ». *Epidemiologic Perspectives & Innovations: EP+I*, 6, 2.
- Williams, R. J., Attia, E., Wickiewicz, T. L., & Hannafin, J. A. (2000). L’effet de la ciprofloxacin sur le métabolisme des tendons, du paratenon et des fibroblastes capsulaires. *The American Journal of Sports Medicine*, 28(3), 364-369.
- Zhang, Y., Steinman, M. A., & Kaplan, C. M. (2012). Geographic Variation in Outpatient Antibiotic Prescribing Among Older Adults. *Archives of Internal Medicine*, 172(19), 1465-1471.

- Zhao, B., Chignell, C. F., Rammal, M., Smith, F., Hamilton, M. G., Andley, U. P., & Roberts, J. E. (2010). Detection and Prevention of Ocular Phototoxicity of Ciprofloxacin and Other Fluoroquinolone Antibiotics†. *Photochemistry and Photobiology*, 86(4), 798-805.

10.2 Sites internet:

- European Medicines Agency. (2018, septembre 17). *Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products*.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>
- *Antibiotiques de la classe des (fluoro)quinolones : Remboursement au 1er mai 2018—INAMI*. (s. d.). <https://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/adaptations/Pages/antibiotiques-fluoro-quinolones.aspx>
- Commissioner, O. of the. (2020, mars 24). *FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics-risks-mental-health-and-low-blood-sugar-adverse>
- Groupe vasculaire Lyon. (2015). *Chirurgie aortique (Tonkin, Lyon Mermoz) |*. <http://groupe-vasculaire-lyon.fr/fr/chirurgie-aortique/>
- *Résumé de l'audience publique de l'EMA sur les antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones*. (s. d.). 7.

10.3 Cours magistraux :

- Anatomie – Professeur Garin – Unamur
- Chimie pharmaceutique - Professeur Dogné – Unamur
- Pharmacologie – Professeur Van Bambeke - Uclouvain

Résumé

Les fluoroquinolones sont l'une des classes d'antibiotiques les plus prescrites. Cependant, la liste des effets indésirables dû à leur utilisation ne cesse de s'allonger.

Récemment l'EMA et l'AFMPS ont émis des avertissements quant à un risque d'anévrisme et de dissection aortique en 2018 et de régurgitations valvulaires en 2020.

Les risques de survenue d'anévrismes et de dissections aortiques ont été étudiés dans 3 études cas témoins. Elles ont toutes les trois conclu qu'il y avait un doublement du risque.

Deux autres études se sont penchées sur la mécanistique de l'action des fluoroquinolones sur le système cardiovasculaire.

Le mécanisme n'est pas totalement élucidé, des études supplémentaires sont nécessaires. A l'heure actuelle, on sait que les fluoroquinolones modifient la composition de la matrice extracellulaire et qu'elles inhibent, voire suppriment la formation de collagène.

Elles agissent sur l'expression génique des cellules musculaires lisses aortiques et peuvent provoquer des dommages à l'ADN.

Bien que l'EMA et l'AFMPS aient avertis sur le risque accru de régurgitation valvulaire suite à la prise de fluoroquinolone, une nouvelle étude datant de 2021 a conclu qu'il n'y avait aucune association entre la prise de fluoroquinolones et le risque de régurgitation

D'autres études sont donc nécessaires avant d'affirmer cette association.

Bien que le risque d'anévrisme et de dissection soit significatif, cette classe de médicaments est indispensable au vu de son efficacité et de sa pharmacocinétique favorable.

Le rôle du pharmacien est indispensable afin de veiller à un usage raisonné de cette classe de médicaments, réévaluant la balance bénéfices/risques avant chaque délivrance. Il est de son devoir d'informer tant les professionnels de la santé que les patients de ces nouveaux effets indésirables.

Summary

Fluoroquinolones are one of the most prescribed classes of antibiotics. However, the list of adverse effects from their use is growing. Recently the EMA and AFMPS issued warnings about the risk of aortic aneurysms and dissections in 2018 and valve regurgitation in 2020.

The risk of aortic aneurysms and dissections was investigated in 3 case-control studies. All three concluded that there was a doubling of risk.

Two other studies investigated the mechanics of the action of fluoroquinolones on the cardiovascular system.

The mechanism is not completely understood, further studies are needed. At present, it is known that fluoroquinolones modify the composition of the extracellular matrix and that they inhibit or even suppress collagen formation. They affect gene expression in aortic smooth muscle cells and can cause DNA damage.

Although the EMA and AFMPS warned about the increased risk of valve regurgitation following fluoroquinolone use, a new study in 2021 concluded that there was no association between fluoroquinolone use and the risk of regurgitation

Further studies are therefore needed before this association can be confirmed.

Although the risk of aneurysm and dissection is significant, this class of drugs is essential given its favorable efficacy and pharmacokinetics.

The role of the pharmacist is essential to ensure a reasonable use of this class of drugs, reassessing the benefit/risk balance before each dispensing. It is the pharmacist's duty to inform both health professionals and patients of these new adverse effects.