UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Fluoroquinolones et risque cardio-vasculaire: étude de cohorte rétrospective de 817 patients du CRIOAC de Lille-Tourcoing.

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2022 à 18h
Pôle Formation

Par Malo BUISSON

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Henri MIGAUD

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Julien GIRARD
Monsieur le Docteur Benjamin VALENTIN

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Avertissement

La Faculté n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

CRIOAC Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes

RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

AA: Anévrysme Abdominal

AT: Anévrysme Thoracique

IAo: Insuffisance Aortique

IM: Insuffisance Mitrale

IMC: Indice de Masse Corporel

ASA: American Society of Anesthesiologists

OR: Odd Ratio

IC95% Intervalle de confiance à 95%

IIQ: Intervalle Inter-Quartile

PS: Propensity Score

SIPTW: stabilized inverse probability of treatment weight

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

FDA: Food and Drug Administration

EMA: European Medicines Agency

ETT: Echographie Trans-Thoracique

ETO: Echographie Trans-Oesophagienne

Table des matières

Résumé 14

Introduction 16

Eléments de rappel 18

I. Fluoroquinolones

II. Pathologies cardio-vasculaires associées aux fluoroquinolones

A. Anévrysme aortique

B. Insuffisance mitrale

C. Insuffisance aortique

Matériel et méthodes 25

I. Cadre de l'étude

II. Population

A. Mode d'inclusion

B. Effectif

C. Caractéristiques

III. Evaluation

IV. Analyses statistique

Résultats 35

I. Caractéristiques des patients

II. Evènements cardiovasculaires

III. Mortalité

IV. Suivi

Discussion 43

I Risque cardiovasculaire et décès

II Intérêts de l'étude

III Limites

Conclusion 49

Bibliographie 50

Annexes 55

Résumé

Introduction : L'infection ostéoarticulaire est une complication redoutée en orthopédie qui engage tant le pronostic vital que fonctionnel du patient. Sa prise en charge est complexe et nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée. Les fluoroquinolones en association avec la rifampicine pour les infections à staphylocoques et en monothérapie pour les infections à bacilles Gram négatif, sont incontournables dans la prise en charge thérapeutique. De récents travaux ont mis en évidence un risque cardio-vasculaire accru (notamment d'anévrysme aortique et d'insuffisance mitro-aortique) associé à une exposition récente aux fluoroquinolones qui ont mené à des recommandations de prudence provenant des autorités sanitaires (ANSM, FDA, EMA).

Objectif : Etudier la relation entre l'exposition aux fluoroquinolones et le risque d'anévrysme aortique, d'insuffisance mitro-aortique et de décès chez les patients traités pour une infection ostéoarticulaire au Centre Coordinateur de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes Lille-Tourcoing (CRIOAC Nord-Ouest).

Matériel et méthode : Entre 2017 et 2019, 817 patients ont été pris en charge au sein du CRIOAC Nord-Ouest. Cette étude de cohorte rétrospective évaluait à 2 mois l'apparition ou l'aggravation d'évènement cardio-vasculaire (à type d'anévrysme aortique, d'insuffisance mitro-aortique) et le décès par un score de propension.

Résultats : Après pondération par score de propension, il n'existait pas de différence significative sur le risque de décès, d'anévrysme aortique et d'insuffisance mitro-aortique (OR 1,077 [0,526;2,204], p=0,839) à 2 mois.

Conclusion : Les résultats de ce travail suggèrent que l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients traités au CRIOAC Nord-Ouest n'est pas associée à un surrisque significatif d'anévrysme aortique, d'insuffisance mitro-aortique ou de décès à deux mois. Il nous semble raisonnable de poursuivre la prescription de fluoroquinolones dans le cadre des infections ostéoarticulaires en continuant la veille concernant ces évènements.

Niveau d'évidence : III étude rétrospective comparative

Mots clés : fluoroquinolones, infection ostéoarticulaire, anévrysme aortique, insuffisance mitrale, insuffisance aortique, mortalité, score de propension

Introduction

L'infection ostéoarticulaire est l'une des complications la plus redoutée en orthopédie. Elle peut engager le pronostic vital (1) et nécessite une prise en charge multidisciplinaire complexe (chirurgiens, infectiologues, anesthésistes, bactériologiste, pharmacien ...). En France, elle est articulée autour de centres de référence en infections ostéoarticulaires (CRIOAC). (2,3) Son traitement nécessite le plus souvent une intervention qui grève le résultat fonctionnel (4) et doit être associée à une antibiothérapie prolongée. (5)

Les fluoroquinolones font partie des antibiotiques de référence dans le traitement de ces infections notamment en association avec la rifampicine pour les infections à staphylocoques et en monothérapie pour les infections à bacilles Gram négatif.(6,7) Elles présentent d'excellentes qualités pharmacologiques notamment de biodisponibilité par voie orale (lévofloxacine), de bactéricide et de diffusion intra-osseuse.(8) Leur tolérance est généralement bonne et les effets secondaires les plus fréquents sont gastro-intestinaux, neurologiques ou à type de tendinopathie. Cependant, de récents travaux confirmés par plusieurs méta-analyses ont mis en évidence un surrisque cardio-vasculaire à type d'anévrysme aortique (9–12) et d'insuffisance mitro-aortique (13,14) survenant précocement dans les suites du traitement. Celles-ci ont mené à des recommandations de prudence provenant de l'ANSM, la FDA et de l'EMA.

Ces données négatives à l'égard de la famille des fluoroquinolones questionnent la place de ces antibiotiques considérés comme majeurs pour le traitement des patients atteints d'une infection ostéoarticulaire.

Ceci nous a donc incité à conduire ce travail rétrospectif afin d'évaluer le risque cardio-vasculaire associé à deux mois du début de l'exposition aux fluoroquinolones, parmi les 817 patients pris en charge au CRIOAC Nord-Ouest entre 2017 et 2019.

Eléments de rappel

I. Quinolones

A. Généralités

Les quinolones sont une classe d'antibiotique bactéricide à large spectre dont le mode d'action cible les topoisomérases bactériennes. Il s'agit d'une classe de molécules entièrement synthétiques, son premier représentant l'acide nalidixique est synthétisé en 1962 (dérivé de la chloroquine). La famille s'est élargie dans les années 1980 avec les «fluoro» quinolones issues de l'ajout d'un radical fluor dans le squelette carboné (3ème génération) (tableau 1). (15)

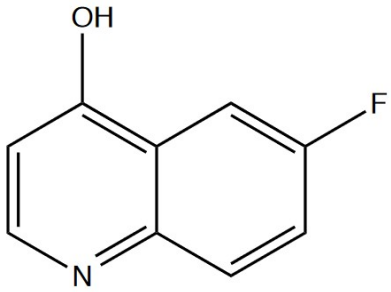

Figure 1 Structure de base des quinolones

Ils ont d'excellentes propriétés pharmacologiques qui en font l'un des antibiotiques de référence pour les infections urinaires, sexuellement transmissibles, intra-abdominales, pulmonaires, ORL et surtout ostéoarticulaires. Cependant leur utilisation (en ville, comme en milieu hospitalier) doit être raisonnée devant l'émergence de nombreuses résistances.

Tableau 1 Principales quinolones et génération correspondante(16)

Génération	Molécule
1ère	Acide Nalidixique, Fluméquine
2ème	Norfloxacine, Loméfloxacine

3ème	Ofloxacine, Ciprofloxacine
4ème	Levofloxacine, Moxifloxacine
5ème	Delafloxacine

1. Mode d'action

La fluoroquinolone inhibe la synthèse des acides nucléiques bactériens. Elle s'intercale entre les 2 chaînes d'ADN et cible notamment les topoisomérases II et IV qui stabilisent l'ADN pour sa réplication.

2. Spectre d'activité

Leur spectre d'activité est très large puisqu'elles agissent (en l'absence de résistance acquise) sur des bacilles à Gram négatif, Cocci (à Gram + et –) et certains germes intracellulaires. Selon la classe, elles possèdent une activité sur les streptocoques. Elles restent en revanche inactives sur les entérocoques (à l'exception de la lévofloxacine et delafloxacine) et de nombreuses bactéries anaérobies (excepté *Cutibacterium* ex *Propionibacterium acnes*).

3. Pharmacologie

Il s'agit d'un antibiotique à activité concentration dépendante. La voie orale est privilégiée puisque sa biodisponibilité est globalement excellente (proche de 100% à l'exception de la ciprofloxacine 70% et de la norfloxacine 30%). La voie intraveineuse restant réservée aux sepsis sévères et aux situations de malabsorption.

Leur absorption est diminuée par la prise de pansements gastriques, certains sels métalliques ou la prise de morphine.

La diffusion dans les tissus osseux est excellente avec un rapport os/sérum > 0.3.

L'élimination se fait par voie urinaire (lévofloxacine, ofloxacine), ou mixte rénale et biliaire (ciprofloxacine, moxifloxacine).

4. Contre-indications et effets secondaires

La tolérance est considérée comme globalement bonne, leurs effets secondaires sont:

- Troubles digestifs et hépato-biliaires : nausées, vomissement, diarrhée …
- Troubles neurologiques : céphalées, vertiges, confusion, épilepsie.(17)
- Tendinopathies: tendon d'Achille, coiffe des rotateurs (rare 1%, en association aux corticoïdes).
- Autres : photosensibilisation, cardiaque (QT long)(18), décollements rétiniens(19)

De récents travaux ont mené à des avertissements de différentes autorités sanitaires (FDA, EMA, ANSM) concernant le risque d'anévrysme. Ces études sont appuyées par de nombreux travaux de recherche fondamentale qui ont mis à jour plusieurs mécanismes biologiques pouvant expliquer cette complication. Le rôle des métalloprotéinases(20), de l'α1-antitrypsine(21) et des myofibroblastes de la matrice extra-cellulaire(22) semblent à ce titre jouer un rôle important (figure2). Ces mêmes métalloprotéinases sont également suspectes d'être à l'origine des ruptures tendineuses.(23,24)

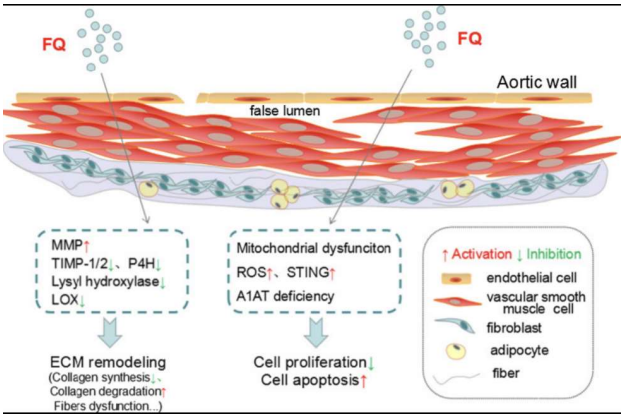

Figure 2 Résumé des mécanismes décrits favorisants les anévrysmes induits par les fluoroquinolones (Jun et al.)(25)

D’autres publications ont également émis des alertes sur le risque d’insuffisance mitrale et aortique qui ont été reprises par l’ANSM.(13,14)

Les Contre-indications d’utilisation sont: la femme enceinte et allaitante, les indications pédiatriques (sauf exception) et certains déficits enzymatiques (glucose-6-phosphate deshydrogénase par exemple).

II. Pathologies cardiovasculaires associées aux fluoroquinolones

A. Anévrysme aortique

1. Généralités

L’aorte nait du ventricule gauche et se termine à la bifurcation iliaque. On peut la diviser en aorte thoracique (segment 0, I, II, III) et abdominale (segment IV et V). La paroi de celle-ci est composée de 3 tuniques (intima, media, et adventice).

L’anévrysme est la perte de parallélisme des parois d’un vaisseau (forme fusiforme ou sacciforme). Elle provoque une augmentation progressive du diamètre de l’aorte par désorganisation des fibres de collagènes qui peut mener à sa rupture.

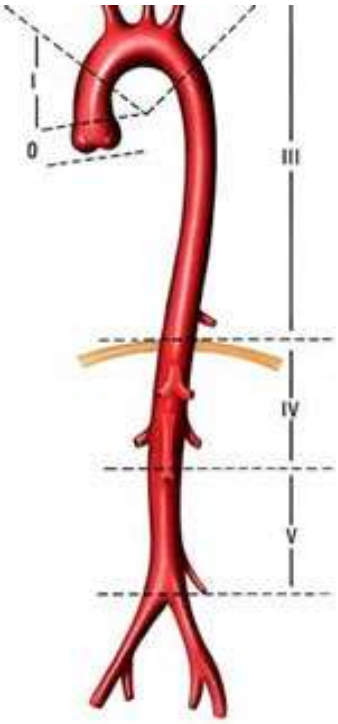

Figure 3 Schéma de l’aorte (d’après le site internet du CH-Annecy-Genevois)

On distingue l’anévrysme vrai du «faux anévrysme» lié à la constitution d’une poche en regard d’une brèche dans la paroi.

L’incidence de cette pathologie est de 1 à 3% dans la population générale.(26)

2. Etiologies :(27)

- Congénitale
- Dystrophique : maladie annulo-ectasiante (Marfan)(28,29)

- Dégénérative
- Athérosclérose
- Inflammatoire (aortites) : maladie de Takayasu, Horton, Behçet
- Infectieux : syphilis, anévrysme infecté (30–33)
- Traumatique

3. Examens complémentaires :

Le diagnostic est confirmé selon la localisation par une imagerie en coupe (TDM ou IRM) ou une échographie (ETT, ETO ou abdominale). Un diamètre supérieur à 1.5 fois la normale est considéré comme pathologique.

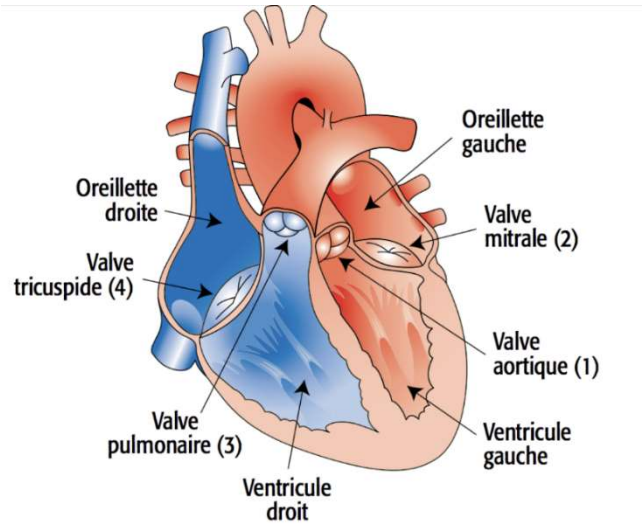

Figure 4 Schéma anatomique du cœur (d'après le site internet (chirurgie-cardiaque-marseille.fr))

B. Insuffisance aortique

1. Généralités

La valve aortique sépare le ventricule gauche de l'aorte, elle est composée de 3 cuspides qui s'ouvrent et se ferment au cours du cycle cardiaque. L'insuffisance aortique correspond à un défaut de coaptation des sigmoïdes entrainant un reflux anormal de sang de l'aorte vers le ventricule gauche lors de la diastole. Elle représente 15% des valvulopathies cardiaques.(34)

2. Physiopathologie

L'évolution est progressive, la FEVG est longtemps conservée ce qui explique la bonne tolérance de cette pathologie même à des stades avancés.

Il existe un lien fort entre l'insuffisance aortique et la dilatation de l'aorte ascendante puisque ces 2 pathologies sont associées dans 50% des cas d'insuffisance aortique.(34)

3. Etiologies

Selon le registre suédois l'incidence serait de 10 à 20 par 100 000 personnes années.

- Dystrophique (maladie annulo-ectasiante)
- Dégénérative (Rhumatisme articulaire aigu),
- Congénitale,
- Médicamenteuse (ergot de seigle, benfluorex ..)
- Inflammatoire (Lupus, Takayashu, Polyarthrite Rhumatoïde, syphilis).

Les formes aiguës concernent essentiellement l'endocardite infectieuse, la dissection aortique et les traumatismes.

4. Examens complémentaires

L'examen de référence est l'échographie cardiaque, elle confirme le diagnostic, quantifie la fuite et permet d'évaluer le retentissement et d'en argumenter l'étiologie.

Une classification en 4 grades est utilisée pour quantifier l'insuffisance aortique: minime : (grade 1), modérée : (grade 2), moyenne : (grade 3), sévère (grade 4).

C. Insuffisance mitrale

1. Généralités

La valve mitrale sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche, elle est composée de 2 cuspides qui s'ouvrent et se ferment au cours du cycle cardiaque. L'insuffisance

mitrale correspond à un défaut de coaptation des sigmoïdes entrainant un reflux anormal de sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche lors de la systole ventriculaire.

2. Etiologies

IM organique primaire:

- Dystrophique (70% des IM sévère dans les pays développés).
- Dégénérative sans prolapsus(par sclérose),
- Autres : endocardite, rhumatismale, toxique, rupture du muscle papillaire, maladie de système, vascularite …) .

Insuffisance mitrale fonctionnelle ou secondaire : d'origine ischémique, en relation avec une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique.

3. Examens complémentaires

L'échographie cardiaque est l'examen de référence. Elle confirme le diagnostic, quantifie la fuite et permet d'évaluer le retentissement et d'en argumenter l'étiologie.

Une classification en 4 grades est utilisée pour quantifier l'insuffisance mitrale: minime (grade 1), modérée (grade 2), moyenne (grade 3), sévère (grade 4).

4. Pronostic

La mortalité est de 4% par an pour les formes asymptomatiques.(35). L'évolution est inexorable vers l'insuffisance cardiaque (60% à 10 ans), fibrillation atriale (5% par an), accidents emboliques …

Matériel et méthodes

I. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude de niveau III de type cohorte rétrospective, comparative, monocentrique (CRIOAC Nord-Ouest).

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de Biostatistiques, de la Maison Régionale de la Recherche Clinique (MRRC) du CHU de Lille

II. Population

1. Mode d'inclusion

Ont été inclus : les patients pris en charge par le CRIOAC Nord-Ouest au CHU de Lille dont le dossier a été étudié en RCP entre 2017 et 2019.

Critères d'exclusion : patient d'âge < 16 ans (au moment de la prise en charge), prise en charge par un chirurgien non orthopédiste, pathologie des tissus mous sans atteinte ostéoarticulaire associée.

2. Effectif

L'analyse de la base de données du CRIOAC de Lille-Tourcoing a permis de colliger les 845 dossiers concernés au CHU de Lille. 28 patients sont exclus : 19 étaient mineurs, 7 avaient été traités pour une infection des tissus mous et 2 pour une pathologie rachidienne prise en charge par l'équipe de neurochirurgie. (figure 5)

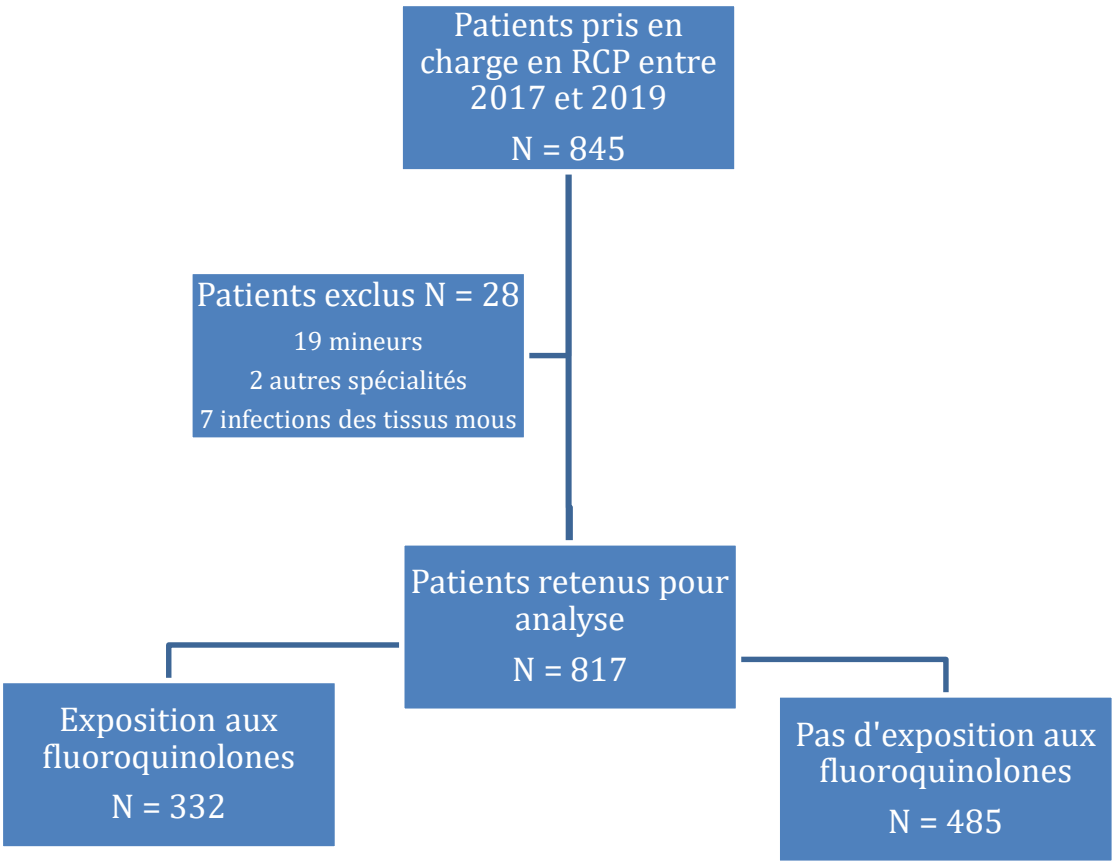

Figure 5 Flow chart d'inclusion des patients pour l'étude

3. Caractéristiques

a.Age

Lors de leur prise en charge l'âge moyen des patients était de 56,7 +/-19 [16-95] ans.

b. Sexe

La population comprenait 512 hommes (63%) pour 305 femmes (37%).

c.Anthropométrie

L'Indice de masse corporel exprimé en kg/m2 moyen des patients était de 27,6 ± 8,1 [15,6-78].

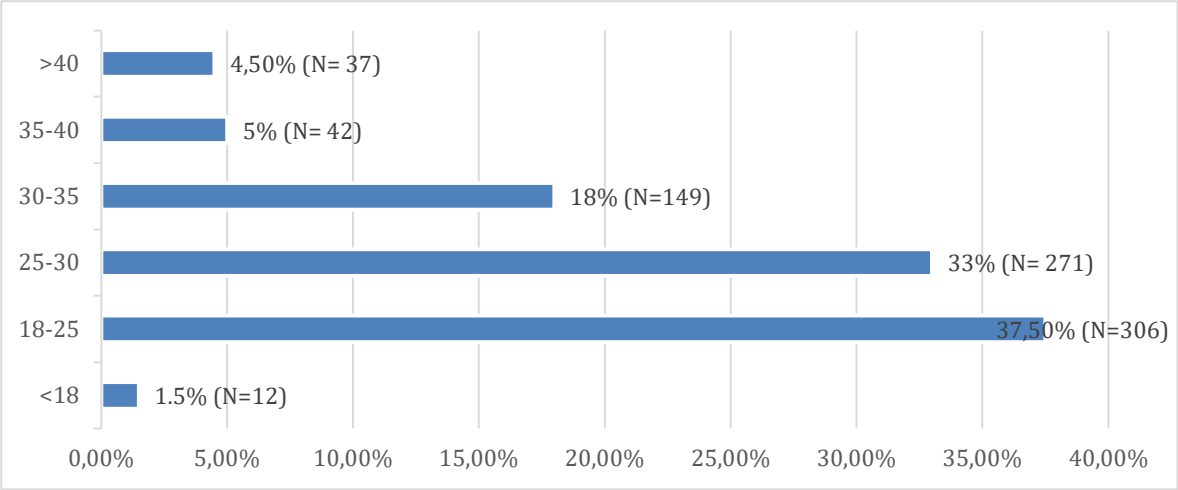

Figure 6 Répartition de la population de l'étude en fonction de l'IMC (IMC < 18 = maigreur; 18-25 = corpulence normale ; 25-30 surpoids; 30-35 obésité modérée ; 35-40 obésité sévère ; >40 obésité morbide)

d.Antécédents

44 patients présentaient au moins un antécédent médical ou chirurgical concernant l'aorte et/ou les valves mitro-aortiques:

Tableau 2 Antécédents aortique et mitro-aortiques des patients de la cohorte(NB certains patient peuvent présenter plusieurs antécédents)

Antécédent	Effectif
Aucun	773 (95%°)
Maladie de Rendu Osler	2
Insuffisance mitrale	15
Insuffisance aortique	4
Anévrysme de l'aorte thoracique	6
Anévrysme de l'aorte abdominale	6
Changement valvulaire aortique (Bioprothèse/Valve mécanique)	6 (5/1)
Endoprothèse aortique	2
Transposition des gros vaisseaux	1
Dissection aortique et chirurgie de Bentall	2
Bioprothèse pulmonaire	1
Anévrysme iliaque	1
Plastie mitrale	1
Coarctation aortique	1

e.Allergie aux antibiotiques

740 patients ne présentaient aucune allergie aux antibiotiques. 5 patients attestaient d'une allergie aux fluoroquinolones, 41 aux pénicillines, 36 à d'autres antibiotiques.

f.Score ASA

Le Score ASA permet d'exprimer l'état de santé général d'un patient avant une intervention. La moyenne était de 2 ± 0.8 [1-4].

Tableau 3 Score ASA (données manquantes N =6)

	Signification	Effectif
1	Patient normal	240 (29,6%)
2	Patient avec anomalie systémique modérée	331 (40,8%)
3	Patient avec anomalie systémique sévère	234 (28,9%)
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant un risque vital	6 (0.7%)

g. Caractère complexe

Le caractère complexe du dossier est décidé en RCP en présence de l'un des critères suivants :

- Terrain: ASA 3 et 4
- Microbiologie: *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline, *Klebsiella* spp, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, anaérobie strict, champignon.
- Chirurgie: lambeau, greffe, amputation
- Echec de prise en charge

Soit 499 dossiers classés complexes (61%).

h. Site

Tableau 4 Site anatomique

	Fréquence
Hanche	221 (27,1%)
Fémur	68 (8,3%)
Genou	179 (22%)
Tibia	115 (14%)
Cheville	65 (8%)
Pied	54 (6,6%)
Clavicule	1 (0,1%)
Epaule	31 (3,8%)
Humérus	11 (1,4%)
Coude	29 (3,6%)
Avant-bras	8 (1%)
Poignet	12 (1,5%)
Main	13 (1,6%)
Bassin	4 (0,5%)
Rachis	4 (0,5%)

i. Cadre nosologique

L'histoire septique a permis de délimiter 5 cadres nosologiques:

- 378 prothèses (46%)
- 101 pseudarthroses (12%)
- 61 ostéo-arthrites (8%)
- 220 ostéites (27%)
- 56 arthrites (7%)

j. Ré-hospitalisation

La survenue d'une ré-hospitalisation en orthopédie septique a été considérée comme un évènement compétitif pour 64 patients soit 7.8%. Le nombre de jours moyen avant ré hospitalisation était de 296 +/- 213 [35 ;1063] (par rapport à la date de la RCP).

k. Antibiotiques

Tableau 5 Effectif des antibiotiques distribués par classe (ceftobiprole, ** daptomycine)*

	Effectif
Fluoroquinolone	332 (40,6%)
- Levofloxacine	306 (37,5%)
- Ciprofloxacine	22 (2,7%)
- Moxifloxacine	2 (0,25%)
- Ofloxacine	2 (0,25%)
Céphalosporines de 5ème génération (C5G)*	587 (71,8%)
C3G	653 (79,9%)
C1G	14 (1,7%)
C2G	1 (0,1%)
Monobactame	24 (2,9%)
Pénicilline	186 (22,7%)
Lipopeptide cyclique**	296 (36,2%)
Macrolides et apparentés	323 (39,5%)
Rifampicine	263 (32,1%)
Cycline	175 (21,4%)
Oxazolidinone	97 (11,9%)
Pénème	31 (3,8%)
Aminosides	22 (2,7%)
Nitro-imidazolés	15 (1,8%)
Glycopeptide	13 (1,6%)
Sulfamides	7 (0,9%)

Polymixine	4 (0,5%)
Acide fusidique	1 (0,1%)

Les patients de la cohorte ont reçu en moyenne 3,73 +/- 1 [1;6] antibiotiques durant leur hospitalisation.

III. Evaluation

Un examinateur unique à étudié les dossiers informatisés extraits de la base de données du CRIOAC entre 2017-2019. Les données sont issues du dossier médical informatisé (Sillage®) , du logiciel d'anesthésie (Diane®) et du Fichier des décès de l'INSEE. Le recueil des données a été effectué à partir des comptes rendus d'hospitalisation, de consultation, de RCP, des observations, des comptes rendus opératoires, ou de radiologie. Les médecins traitants ont été contactés à minima une fois. Les patients n'ont pas été contactés ni revus en consultation en relation avec ce travail.

A- Evènements cardiovasculaires

Tout évènement est considéré à compter de la date de la 1ère RCP à laquelle le dossier du patient a été discuté au cours de son hospitalisation. Les RCP ayant lieux 2 fois par semaine.

L'évènement « Anévrysme aortique » a été comptabilisé sur la base du compte-rendu du radiologue ayant réalisé l'examen (scanner thoracique-abdominal) ou du cardiologue (ETT ou ETO). . Une aggravation d'un antécédent d'anévrysme était considérée comme un évènement.

L'évènement « Insuffisance mitrale ou aortique » a été comptabilisé sur la base du compte-rendu du cardiologue ayant réalisé l'examen (ETT ou ETO). Une aggravation

d’un antécédent d’insuffisance mitrale ou aortique était considérée comme un évènement.

Les évènements ont été recherchés dans les 60 jours suivant la date de la RCP . Aucune interprétation d’examen n’a été réalisée par l’examinateur.

En raison du faible nombre d’évènements attendus une analyse isolée de chaque type d’évènement n’a pas été réalisée. Il a donc été décidé de réaliser un score composite «évènement cardiovasculaire» incluant ces 4 types d’évènements.

B- Décès :

L’évènement décès a été colligé à compter de la date de la 1ère RCP. et ce jusqu’à l’évaluation. Une analyse a été réalisée à 60 jours et au recul maximum (dernier contact avec le patient).

C- Analyse type « biais maximal »

Afin de ne pas méconnaitre ou sous-estimer des évènements liés aux fluoroquinolones parmi les décès à J60, une analyse de type « biais maximal » a été réalisée. Prenant en compte les évènements cardiovasculaires et tous les décès à 60 jours.

IV. Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été exprimées en terme de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées en terme de moyennes ± déviation standard en cas de distribution normale et de médiane et d’intervalle interquartile (IQR) pour les autres.

Pour les facteurs de confusion, la comparaison entre le groupe exposé et non exposé a été réalisée de la manière suivante.

- L’analyse selon l’âge par un test de Student

- Les items IMC et score ASA ont été analysés par un test non paramétrique puisque ne présentant pas une distribution normale (Test de Wilcoxon).
- Les items sexe, allergie, site, cadre nosologique, côté et antécédents par un test de Chi2.

La survie globale «évènements cardiovasculaires + décès» a été estimée par la méthode Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie selon l'exposition aux fluoroquinolones a été réalisée par un test du Log-rank.

Une analyse des différences standardisées entre exposés et non exposés sur chacun des facteurs de confusion a été réalisée permettant de quantifier l'importance de la différence entre les deux groupes.

Un score de propension a été utilisé pour l'analyse des évènements en fonction du groupe d'exposition :

- sans les facteurs de confusion,
- par score de propension avec appariement : on définit alors deux groupes comparables sur un ensemble de facteurs de confusion. Les patients traités sont appariés à des sujets non-traités sur leur probabilité d'être traités, estimée par les facteurs potentiels de confusion.
- par score de propension pondéré (SIPTW). Le but est de réduire les déséquilibres entre les 2 groupes en affectant un poids à chaque patient, les patients sous-représentés auront un poids plus élevé et ceux sur-représentés un poids plus faible.

Le PS a pour but de se rapprocher des conditions de comparabilité d'un essai randomisé en minimisant les biais. La représentation graphique des différences standardisées « love plot » est associée.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4) par l'unité Statistique, Evaluation-Economique et Data-management du CHR de Lille (SEED). Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

Résultats

I- Caractéristiques de la population

Afin de s'assurer de l'homogénéité des groupes (exposé ou non aux FQ), les caractéristiques de la population ont été étudiées. On observe une différence significative ($p < 0.05$) sur l'âge, le score ASA, le site anatomique, le cadre nosologique et les antécédents entre les 2 groupes (tableau 6).

Tableau 6 Comparaison Groupe exposé et non exposé aux FQ en fonction des facteurs de confusion

	Non Exposé (n= 485)	Exposé (n = 332)	Test	p
Age	58,2 +/- 18.8 [16;95]	54.5 +/- 19,8 [16;94]	T de Student	**0,007**
IMC	26,40 [23,10;30,9]	26.40 [22,95 ;29.75]	Wilcoxon	0,438
ASA	2,1 +/- 0,78 [2;3]	1,88 +/- 0,78 [1;2]	Wilcoxon	**< 0,001**
Sexe	306H/179F	206H/126F	Chi2	0,762
Allergie	46/485	31/332	Chi2	0,944
Complexe N/O	294/485	205/332	Chi2	0,745
Site	Cf figure 7-		Chi2	**0,047**
Cadre Nosologique	Cf figure 8		Chi2	**<0,001**
Antécédents	34/485 (7%)	10/332 (3%)	Chi2	**0,013**

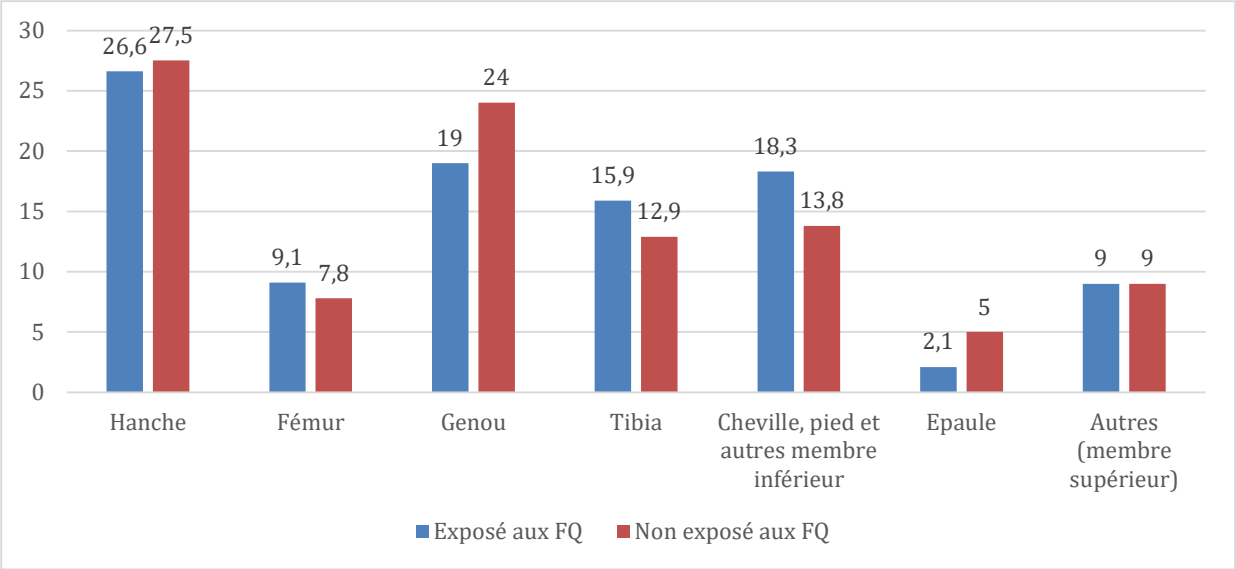

Figure 7 Répartition du site anatomique en fonction de l'exposition aux fluoroquinolones (en %)

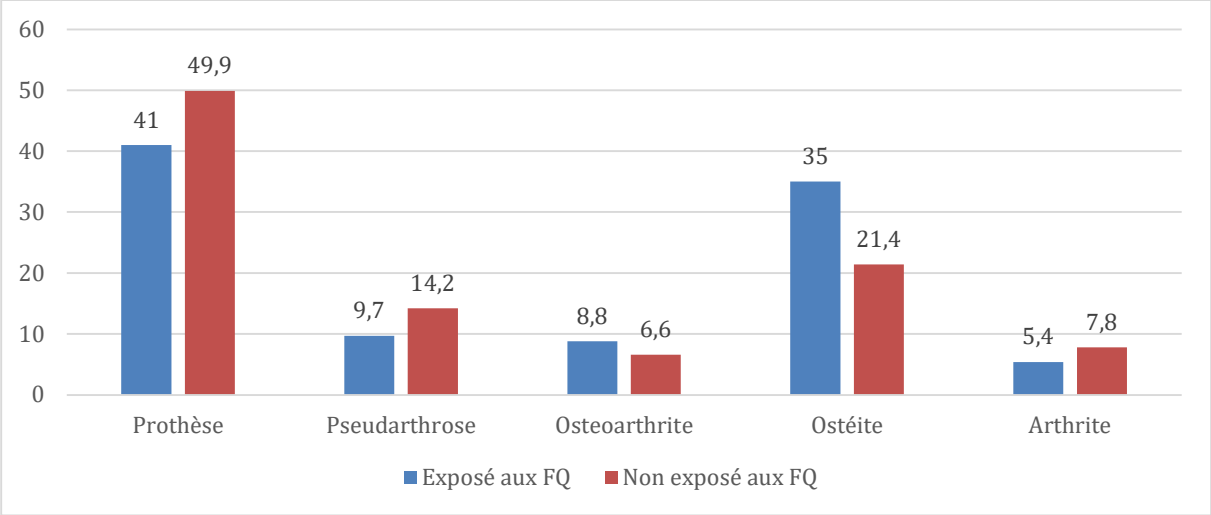

Figure 8 Répartition du cadre nosologique en fonction de l'exposition aux fluoroquinolones (en %)

Dans notre population le groupe non-exposé aux fluoroquinolones était statistiquement plus âgé et plus fragile. Les données concernant le site anatomique et le cadre nosologique (figures 7-8) tendent à montrer que le groupe exposé entrait plutôt dans un contexte de traumatologie.

Ces différences ont pu être prises en compte avec la réalisation du score de propension. Il n'existait pas de différence significative sur les différents facteurs de

confusion après score de propension excepté pour le site de l'infection et l'allergie (tableau 7).

Tableau 7 Différences entre les 2 groupes exposés et non exposés selon les facteurs de confusion

	Avant standardisation	Après standardisation	Après score de propension
Age	**-0,190**	-0,029	-0,006
IMC	0,002	0,007	0,015
ASA	**-0,286**	0,004	-0,011
Sexe	0,022	-0,019	0,007
Allergie aux antibiotiques	0,000	0,048	**0,067**
IOA complexe	0,023	-0,033	0,001
Site de l'infection	**0,252**	**0,115**	**0,079**
Cadre nosologique	**0,352**	**0,070**	0,001
Antécédent cardio-vasculaire	**-0,184**	**0,059**	-0,012

II- Evènements cardiovasculaires

Les évènements cardiovasculaires objectivés sont:

- Anévrysme abdominal (n=2): 1 découverte et 1 rupture
- Anévrysme thoracique (n =6); 5 découvertes et 1 diagnostic de faux-anévrysme septique
- Insuffisance mitrale (n=5): 1 découverte de bas grade, 3 d'origine fonctionnelle et 1 aggravation
- Insuffisance aortique (n =3) : 3 découvertes de bas grade
- Rupture d'anévrysme d'artère iliaque commune (n=1).

Il n'existait pas de différence significative concernant l'évènement composite à 60 jours dans l'analyse sans les facteurs de confusion (tableau 9), par score de propension avec appariement ou par score de propension SIPTW (tableau 11).

III. Décès

La mortalité à 60 jours était de 2.6% (21 décès) dont 38% (8/21) exposés à des fluoroquinolones. Les étiologies des décès se répartissent de la manière suivante:

- 7 d'origine inconnue : parmi ceux-ci 2/7 avaient été exposés aux fluoroquinolones
- 7 sepsis : 2 respiratoires/ 1 urinaire/ 3 orthopédiques/ 1 insuffisance hépato-cellulaire
- 1 cascade gériatrique
- 1 cancer hépatique
- 1 Ischémie mésentérique
- 1 insuffisance cardiaque avec insuffisance mitrale
- 1 AVC hémorragique
- 1 rupture d'anévrysme abdominal, 1 rupture d'anévrysme de l'iliaque commune.

Au cours du suivi, on dénombre 82 décès sur 817 patients soit une mortalité de 10% à un suivi maximal de 3 à 5 ans.

Il n'existait pas de différence significative concernant le décès à 60 jours dans l'analyse sans les facteurs de confusion (tableau 8), par score de propension avec appariement (tableau 9) ou par score de propension SIPTW (tableau 10).

Il n'existait pas de différence significative concernant le décès à la fin du suivi dans l'analyse sans les facteurs de confusion (tableau 8), par score de propension avec appariement (tableau 9) ou par score de propension SIPTW (tableau 10).

Dans l'hypothèse comprenant l'évènement composite associé au décès à 60 jours, il n'existait pas de différence significative dans l'analyse sans les facteurs de confusion (tableau 8), par score de propension avec appariement (tableau 9) ou par score de propension SIPTW (tableau 10).

Tableau 8 Analyse des évènements sans les facteurs de confusion

	Effectif	Test	OR [IC 95%]
Evènement composite dans les 60 jours	15/817	Chi2 = 0,5628	0,726 [0,246 ;2,145]
Décès à 60 jours	21/817	Chi2 = 0,8338	1,098 [0,457;2,637]
Composite + décès 60j	34/817	Chi2 = 0,771	0,900 [0,444;1,825]
Décès suivi	82/817	Chi2 = 0,4749	0,850 [0,544 ;1,328]

Tableau 9 Analyse par score de propension avec appariement 622 observations

	Effectif	*Test*	*OR*
Evènement composite dans les 60 jours	*11/622*	*Chi2 = 0,761*	*0,831 [0,251 ;2,750]*
Décès à 60 jours	*12/622*	*Chi2 = 0,253*	*2,026 [0,604 ;6,8]*
Composite + décès 60j	*22/622*	*Chi2 = 0,670*	*1,200 [0,518;2,777]*
Décès suivi	*54/622*	*Chi2 = 0,747*	*1,093 [0,637 ;1,874]*

Tableau 10 Analyse par score de propension SIPTW 808 observations

	Effectif	*Test*	*OR*
Evènement composite dans les 60 jours	*15/808*	*Chi2 = 0,879*	*0,921 [0,317 ;2,673]*
Décès à 60 jours	*21/808*	*Chi2 = 0,630*	*1,252 [0,502 ;3,118]*
Composite + décès 60j	*34/808*	*Chi2 = 0,839*	*1,077 [0,526;2,204]*
Décès suivi	*82/808*	*Chi2 = 0,962*	*1,011 [0,646 ;1,582]*

Les LOVE PLOTS des figures 9 et 10 confirment la validité du score de propension à l'exception du site anatomique après appariement.

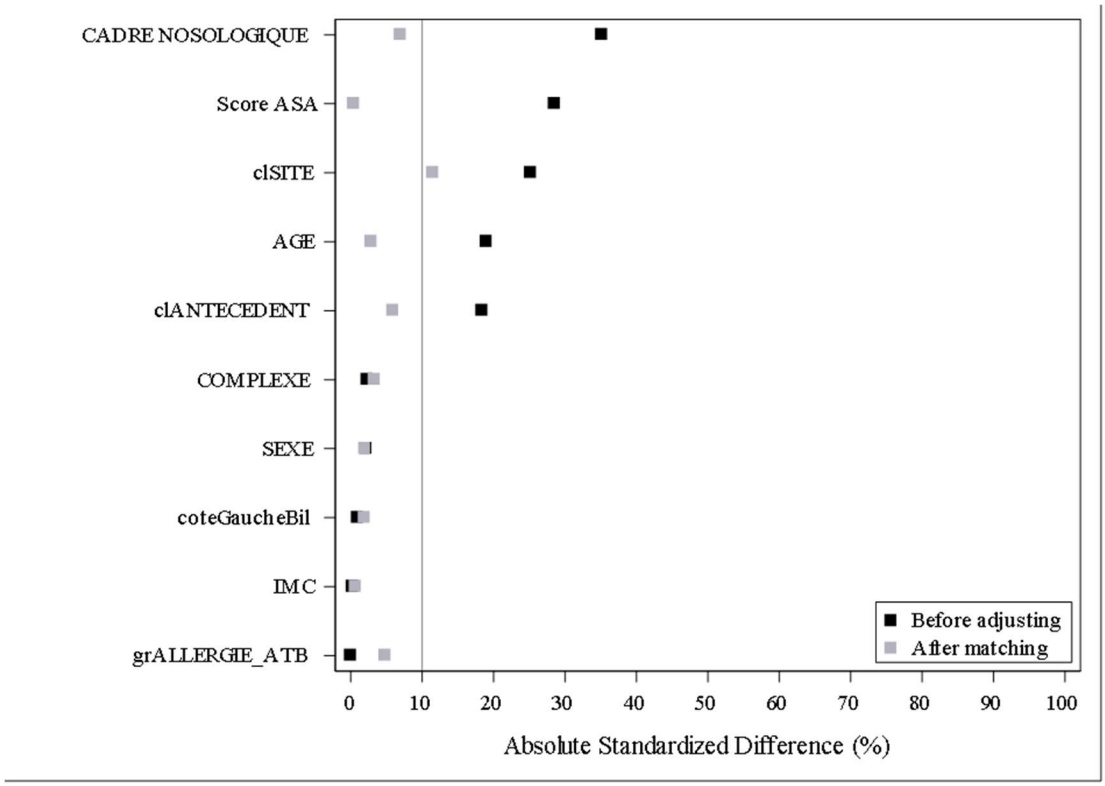

Figure 9 LOVE PLOTS, Différence standardisée absolue entre les deux groupes avant et après appariement par score de propension

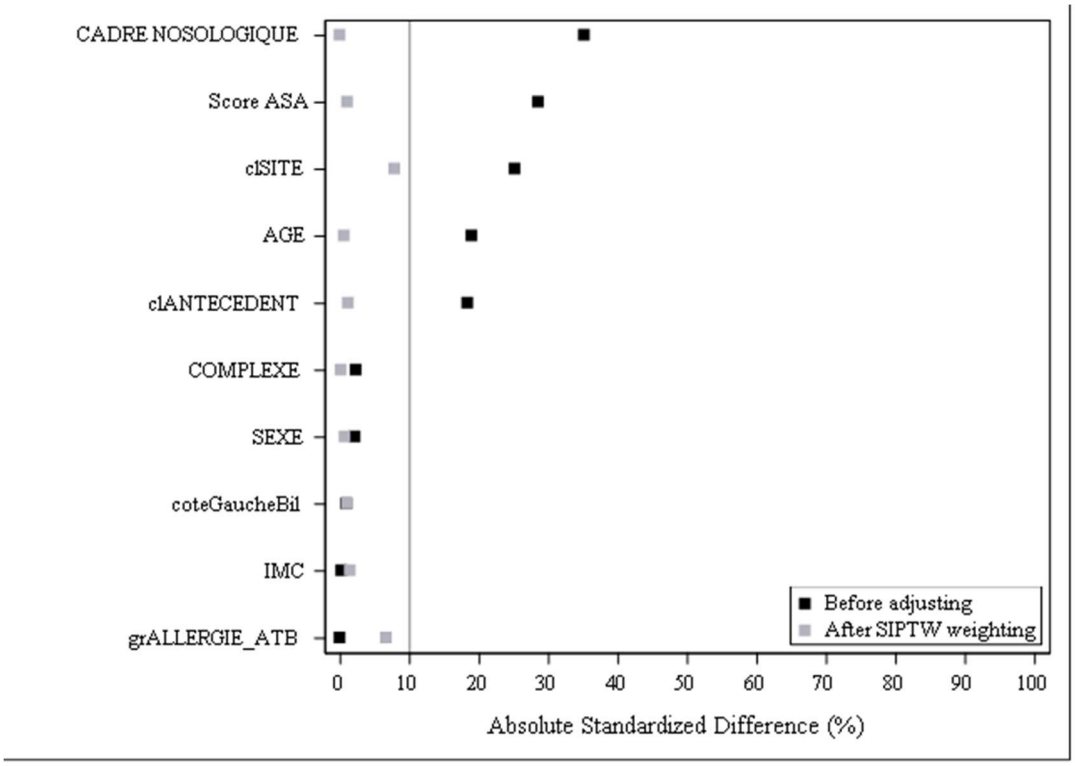

Figure 10 LOVE PLOTS, Différence standardisée absolue entre les deux groupes avant et après IPTW par score de propension

IV. Suivi

Le suivi médian de la cohorte était de 588 jours (IIQ [196:1043]) (figure 11). Pour le groupe non exposé, la médiane était de 573 jours (IIQ [210:1043]) et pour le groupe exposé 606 jours (IIQ [170:1044]) (figure 12). A 60 jours, 48 patients n'avaient pas été revus en consultation (6%) dont 27 dans le sous-groupe FQ (8%).

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe exposé et non exposé aux fluoroquinolones sur la durée de suivi (Figure 11 et Tableau 11).

Tableau 11 Analyse du suivi selon l'exposition

	Hazard Ratio	P =
Analyse sans PS	0,85 (0,54-1,33)	0,47
Après appariement sur le PS	1,09 (0,64-1,87)	0,75
Après pondération sur le PS (SIPTW)	1.01 (0,64-1,58)	0,96

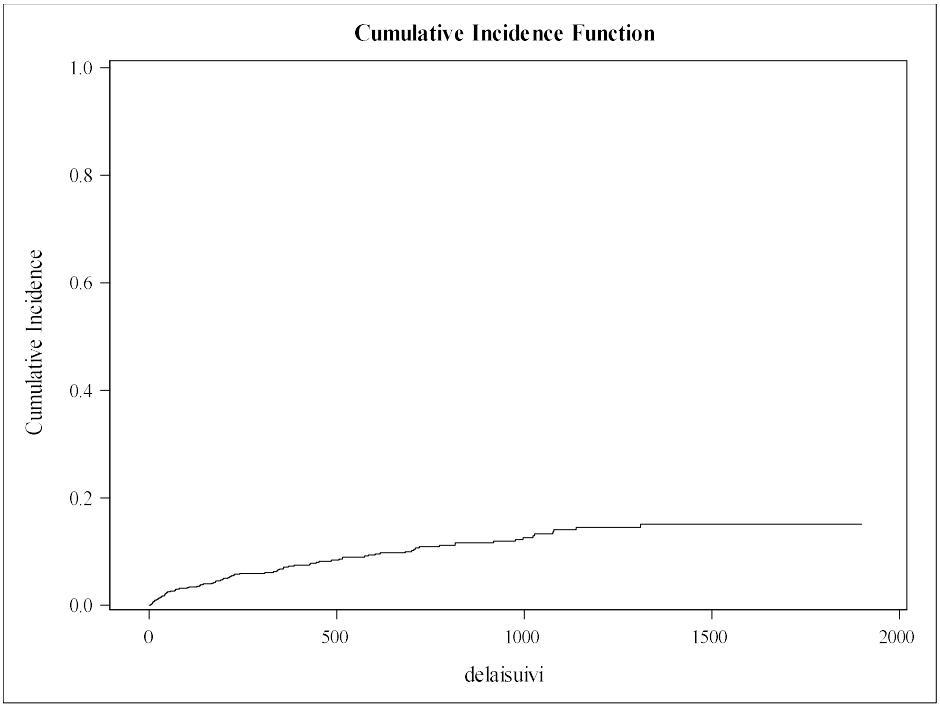

Figure 11 Courbe de suivi simple de l'ensemble de la cohorte

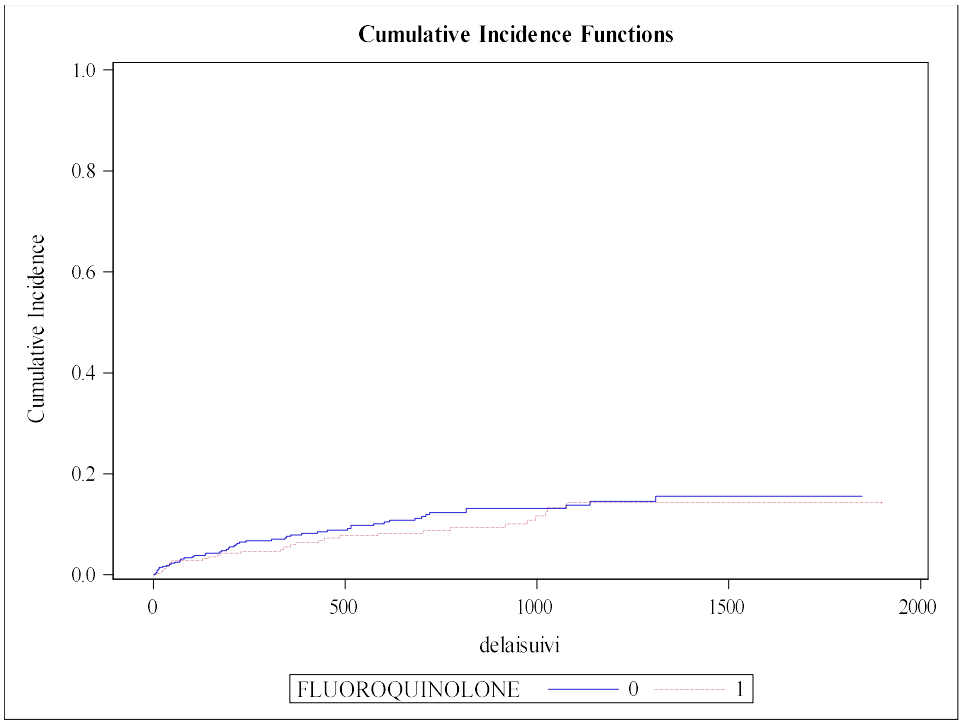

Figure 12 Courbe de suivi en fonction de l'exposition aux fluoroquinolones

Discussion

I. Risque cardiovasculaire et décès

A. Risque d'anévrysme aortique

A la fin des années 2000, différentes alertes concernant les fluoroquinolones en lien avec les lésions tendineuses et les décollements rétiniens font suspecter une relation entre fluoroquinolones et collagène. En 2015, Daneman *et al*.(9) publie une étude de cohorte explorant le lien entre fluoroquinolones et anévrysme semblant confirmer cette relation. Il existe un biais d'indication, les fluoroquinolones sont comparées à l'amoxicilline et par ailleurs sans précision sur l'indication. Dans le même temps Lee *et al*. (11) proposent une étude cas-témoin confirmant ces résultats préliminaires.

Lemaire *et al*. (36) ont mené une étude sur modèle de souris semblant prouver un surrisque d'anévrysme pour les modèles exposés à la ciprofloxacine. Néanmoins, il faut noter que les souris contrôles n'étaient exposées à aucun autre antibiotique.

Meng *et al*. (37) et Sommet *et al*. (38) mènent 2 études de pharmacovigilance qui retrouvent respectivement 3721 et 118 évènements aortiques pouvant être imputés aux fluoroquinolones. Sommet *et al*. (38) les comparant aux 8 évènements suspects liés à l'amoxicilline, retrouvent une différence statistiquement significative.

Chen *et al*. (39), Newton *et al*. (12) et Pasternak *et al*. (10) renforcent également ces résultats dans des études de cohorte rétrospective avec toujours un biais d'indication.

A l'inverse Gopalakrishnan *et al*. (40) ne retrouvent pas de lien entre fluoroquinolones et anévrysme dans une cohorte d'infection urinaire et un lien faible dans une cohorte d'infection pulmonaire. De la même manière Dong *et al* (41), s'affranchissant du biais d'indication obtiennent des résultats non significatifs dans leur étude cas-témoin.

D’autres études de faible niveau de preuve menées par Aspinal *et al*.(42), Frankel *et al*.(43), Lawaetz *et al*.(44), Lee *et al*. (45) et Londhe *et al*. (46) semblent évoquer une possible relation.

Les résultats de cette revue sont hétérogènes et basés sur des études de puissance relativement faible. Deux études intéressantes par leur prise en compte du biais d’indication semblent corroborer les résultats de notre étude qui ne retrouve pas de surrisque d’anévrysme aortique.

Tableau 1 Revue de la littérature des articles concernant le risque d'anévrysme aortique et l'exposition aux fluoroquinolones

Article	Journal	Type	Indication du ttt ATB	ATB de comparaison	Evaluation (jours)	Nb patient
Aspinall *et al*.(42)	2020 Pharmacol Res Perspect	Série de cas	Indifférencié	Amoxicilline +/- clavu, azithromycine, doxy, cefuroxime/cefalexine, sulfamethox thrime	30	3.751
Chen *et al*.(39)	2021 J Am Coll Cardiol	Etude de cohorte rétrospective	Indifférencié	Amoxicilline	30	31.570
Daneman *et al*.(9)	2015 BMJ open	Etude de cohorte rétrospective	Indifférencié	Amoxicilline	30	657.950
Dong *et al*.(41)	2020 JAMA intern med	Etude cas-témoins	Pris en compte	Pénicilline +/- clav, céphalosporines	60	28.948/289.480
Frankel *et al*.(43)	2019 Antimicrob Agents Chemother	Etude rétrospective	Pris en compte	-	-	136.789
Gopalakrishnan *et al*.(40)	2020 JAMA intern med	Etude cohorte rétrospective	Cohorte IU Cohorte pneumonie	Pénicilline, sulfamethoxazole trimethoprim, azythro	60	279.554
Lawaetz *et al*.(44)	2021 Basic Clin Pharmacol Toxicol	Etude rétrospective	Indifférencié	Pénicilline, macrolides sulfamethoxazole trimethoprim	60 & 90	246
Lee *et al*.(11)	2015 JAMA intern med	Etude cas-témoins	Indifférencié	-	60	1.477/147.700
Lee *et al*.(45)	2018 J Am Coll Cardiol	Etude rétrospective	Indifférencié	-	60	1.213
Lemaire *et al*.(36)	2018 JAMA Surg	Etude sur modèle animal	-	Ciprofloxacine vs contrôle simple	-	-
Londhe *et al*.(46)	2021, PLos One	Etude rétrospective	Indifférencié	-	-	51.898
Meng *et al*.(37)	2019 Int J Clin Pract	Etude de pharmacovigilance	-	-	-	3.721 évènements

Newton *et al*.(12)	2021 JAMA Surg	Etude de cohorte rétrospective	Indifférencié	Amoxicilline + ac. clavulanique, azythromycine, clindamycine cefalexine, cotrimoxazole	90	27.827.254
Pasternak *et al*.(10)	2018 BMJ	Etude de cohorte rétrospective	Indifférencié	Amoxicilline	60	360.088
Sommet *et al*.(38)	2018 J Gen Intern Med	Etude de pharmacovigilance	Indifférencié	Amoxicilline	-	113 vs 8 évènements
Son *et al*.(47)	2022 BMC Cardiovasc Disord	Etude cas-témoin	Indifférencié	-	60	29.638/118.552

Ces principaux résultats seront repris dans 8 méta-analyses (48–54). Elles étudiaient toutes un faible nombre d'articles (entre 2 et 7). Seul Yu *et al* (54) ne retrouvaient pas de surrisque d'anévrysme ou de dissection aortique.

Tableau 2 Revue de la littérature des méta-analyses concernant le risque d'anévrysme aortique et l'exposition aux fluoroquinolones

Article	Journal	Nombre d'études incluses
Dai *et al*.(48)	2020, BMC Cardiovasc Disord	5
Latif *et al*.(49)	2020, WMJ	6
Noman *et al*.(55)	2019, Int J Cardiol	3
Rawla *et al*.(50)	2019, Cardiovasc Hematol Agents Med	4
Vouga *et al*.(51)	2020, Semin Thorac Cardiovasc Surg	7
Singh *et al*.(52)	2017, Am J Med	2
Wee *et al*.(53)	2021, Sci Rep	7
Yu *et al*.(54)	2019, Drug Saf	3

B. Risque d'insuffisance mitro-aortique

La littérature concernant le risque d'insuffisance mitro-aortique est nettement moins fournie. En 2019, une première étude cas-témoin menée par Etminan *et al*. (13) aux Etats-Unis semble confirmer un surrisque d'insuffisance mitro-aortique chez les patients exposés aux fluoroquinolones comparés à ceux exposés à l'amoxicilline ou à l'azithromycine. Le travail de Strange *et al*. (14) sur le registre danois (autre étude cas

témoin de plus grande ampleur) n'a pas semblé confirmer ces premiers résultats . Encore une fois on note la présence d'un biais d'indication.

Tableau 13: Revue de la littérature concernant le risque d'insuffisance mitro-aortique et l'exposition aux fluoroquinolones

Article	Journal	Type	Indication du ttt ATB	ATB de comparaison	Evaluation (jours)	Nb patients
Etminan *et al.*(13)	2019, J Am Coll Cardiol	Etude cas-témoin	indifférencié	Amoxicilline, azythromycine	30 et 60	12.505/1.250.500
Strange *et al.*(14)	2021, Eur Heart J	Etude cas-témoin	indifférencié	Pénicilline	30	38.370/1.115.100

Tout comme Strange *et al,* nos résultats ne montrent pas de surrisque significatif d'insuffisance mitro-aortique lié à l'exposition aux fluoroquinolones.

II. Intérêts de l'étude

A notre connaissance, aucune autre étude sur le sujet des fluoroquinolones et le risque cardiovasculaire dans le cadre des infections ostéoarticulaires n'a été menée alors que la fluoroquinolone est un antibiotique incontournable du traitement. Cette étude a été menée sur la quasi intégralité d'un recrutement consécutif de 3 ans dans un centre de référence national en infections ostéoarticulaires. Contrairement à la majorité des études sur le sujet, la population choisie était homogène sur l'indication à savoir l'infection ostéoarticulaire. Toutes les indications d'antibiothérapie et les molécules sélectionnées ont été décidées par un infectiologue et lors d'une RCP.

Les patients, dans le cadre du traitement d'une infection ostéoarticulaire sont exposés à de fortes doses de fluoroquinolones et sur des durées plus prolongées que dans les autres indications ce qui devrait en théorie favoriser l'apparition de ces évènements.

III. Limites de l'étude

Il faut d'abord noter qu'il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Cependant, le CRIOAC Lille-Tourcoing est un centre de référence qui prend en charge une très grande majorité des cas d'infections ostéoarticulaires de la région Nord-Ouest.

Il est difficile de confirmer le bon respect des prescriptions par les patients. La tolérance, bien que bonne pouvant faire interrompre le traitement ou être modifiée par un autre prescripteur. Néanmoins cette limite est également valable pour les autres antibiotiques prescrits.

Les évènements cardiovasculaires recherchés sont rares. Le nombre d'évènements étant faible ils n'ont pas permis une analyse isolée des évènements à type d'anévrysme et d'insuffisance mitro-aortique. Le lien entre anévrysme et insuffisance aortique étant important cette adaptation semble acceptable. Il semblerait néanmoins intéressant d'augmenter le nombre de patients inclus afin d'accroitre la validité des résultats.

Pour le diagnostic de complication seul un faible de nombre de patients a bénéficié d'examens échocardiographique ou scanographique. Le diagnostic a donc essentiellement été possible pour les formes symptomatiques ce qui laisse à penser que si un tel risque existe, il devrait avoir un faible impact au niveau fonctionnel.

Une autre limite est que plusieurs antibiotiques sont distribués au patient lors de son hospitalisation. En effet, il bénéficie le plus souvent d'une antibiothérapie intra-veineuse préalable avant la mise en place de la bi-antibiothérapie ce qui en fait un facteur de confusion. Parmi les antibiotiques les plus prescrits dans cette étude(C5G, C3G, Lipopeptides, Rifampicine, cyclines, macrolide, pénicilline) aucun n'est connu pour favoriser la survenue de ce type d'évènements cardio-vasculaires.

Enfin, 48 patients présentaient un suivi inférieur à 60j soit 6% de perdus de vue sur l'ensemble de la population et 8% dans le sous-groupe fluoroquinolones. La recherche d'évènements cardiovasculaires n'a donc pas pu être réalisée de manière complète chez ces patients.

Conclusion

Les résultats de ce travail suggèrent que l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients traités au CRIOAC Nord-Ouest n'est pas associée à un surrisque significatif d'anévrysme aortique, d'insuffisance mitro-aortique ou de décès à deux mois. Il nous semble raisonnable de poursuivre la prescription de fluoroquinolones dans le cadre des infections ostéoarticulaires en continuant la veille concernant ces évènements.

Afin de sécuriser davantage nos pratiques, il pourrait être pertinent d'étudier le risque de décollement rétinien associé à l'usage des fluoroquinolones (autre complication lié au collagène décrite dans la littérature).

Bibliographie

1. Gomez-Junyent J, Murillo O, Grau I, Benavent E, Ribera A, Cabo X, et al. Analysis of mortality in a cohort of 650 cases of bacteremic osteoarticular infections. Semin Arthritis Rheum. oct 2018;48(2):327-33.

2. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. Orthop Traumatol Surg Res. févr 2019;105(1):185-90.

3. Lemaignen A, Bernard L, Marmor S, Ferry T, Grammatico-Guillon L, Astagneau P, et al. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network. J Infect. févr 2021;82(2):199-206.

4. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. Lancet. 23 janv 2016;387(10016):386-94.

5. Principes du traitement de l'infection osseuse - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246046713552184

6. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, Senneville E, Moriarty TF, Obremskey WT, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection. Clin Microbiol Infect. mai 2020;26(5):572-8.

7. Couderc M, Bart G, Coiffier G, Godot S, Seror R, Ziza JM, et al. 2020 French recommendations on the management of septic arthritis in an adult native joint. Joint Bone Spine. déc 2020;87(6):538-47.

8. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. J Antimicrob Chemother. mai 2003;51 Suppl 1:13-20.

9. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 18 nov 2015;5(11):e010077.

10. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ. 8 mars 2018;360:k678.

11. Lee CC, Lee MTG, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. JAMA Intern Med. nov 2015;175(11):1839-47.

12. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. JAMA Surg. 1 mars 2021;156(3):264-72.

13. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. J Am Coll Cardiol. 17 sept 2019;74(11):1444-50.

14. Strange JE, Holt A, Blanche P, Gislason G, Torp-Pedersen C, Christensen DM, et al. Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation: a nationwide nested case-control study. Eur Heart J. 7 août 2021;42(30):2899-908.

15. Revest M, Tattevin P. Fluoroquinolones. Traité de médecine AKOS. janv 2014;9(1):7.

16. Dejoies L, Cattoir V. Fluoroquinolones : classification, activités antibactériennes, résistances et indications thérapeutiques. EMC maladies infectieuses. nov 2020;37(4):13.

17. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. JAMA Neurol. juill 2019;76(7):827-33.

18. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT Prolongation and Torsade de Pointes Induced by Fluoroquinolones: Infrequent Side Effects from Commonly Used Medications. CRD. 2011;120(2):103-10.

19. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. JAMA. 4 avr 2012;307(13):1414-9.

20. Akiyama M, Ohtani H, Sato E, Nagura H, Tabayashi K. 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 Arch. juin 2006;448(6):811-21.

21. Guzzardi DG, Hassanabad AF, Bromley AB, Fedak PWM. Fluoroquinolone-Associated Type A Aortic Dissection in Alpha-1 Anti-Trypsin Deficiency. Ann Thorac Surg. déc 2020;110(6):e489-91.

22. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. J Thorac Cardiovasc Surg. janv 2019;157(1):109-119.e2.

23. Tsai WC, Hsu CC, Chen CPC, Chang HN, Wong AMK, Lin MS, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. Journal of Orthopaedic Research. 2011;29(1):67-73.

24. Corps AN, Harrall RL, Curry VA, Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1beta in human tendon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy. Arthritis Rheum. nov 2002;46(11):3034-40.

25. Jun C, Fang B. Current progress of fluoroquinolones-increased risk of aortic aneurysm and dissection. BMC Cardiovasc Disord. 28 sept 2021;21:470.

26. Pacini D, Di Marco L, Fortuna D, Belotti LMB, Gabbieri D, Zussa C, et al. Acute aortic dissection: epidemiology and outcomes. Int J Cardiol. 10 sept 2013;167(6):2806-12.

27. Roudaut R, Laurent F, Labrousse L. Anévrismes de l'aorte thoracique. EMC - Cardiologie. avr 2012;7(2):1-21.

28. Rossi A, Franck M. Élastopathies et atteintes vasculaires. EMC - Angéiologie. août 2016;11(1):9.

29. Groth KA, Stochholm K, Hove H, Kyhl K, Gregersen PA, Vejlstrup N, et al. Aortic events in a nationwide Marfan syndrome cohort. Clin Res Cardiol. 1 févr 2017;106(2):105-12.

30. Guo Y, Bai Y, Yang C, Wang P, Gu L. Mycotic aneurysm due to Salmonella species: clinical experiences and review of the literature. Braz J Med Biol Res. 25 juin 2018;51(9):e6864.

31. Kwon OY, Lee JS, Choi HS, Hong HP, Ko YG. Infected abdominal aortic aneurysm due to Morganella morganii: CT findings. Abdom Imaging. févr 2011;36(1):83-5.

32. J. Gardiner B, Wong J, Yii M, Buckenham T, M. Korman T. Streptococcus pyogenes aortic aneurysm infection: forgotten but not gone. Infect Dis Rep. 7 nov 2013;5(2):e11.

33. Lin CH, Hsu RB. Primary Infected Aortic Aneurysm: Clinical Presentation, Pathogen, and Outcome. Acta Cardiol Sin. nov 2014;30(6):514-21.

34. Bohbot Y, Tribouilloy C. Insuffisance aortique pure de l'adulte. EMC - Cardiologie. août 2020;34(3):16.

35. Malaquin D, Avierinos JF. Insuffisances mitrales acquises. EMC - Cardiologie. nov 2018;13(4):21.

36. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. JAMA Surg. sept 2018;153(9):e181804.

37. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. Int J Clin Pract. mai 2019;73(5):e13331.

38. A S, J B, V R, L C, A D, Jl M, et al. What Fluoroquinolones Have the Highest Risk of Aortic Aneurysm? A Case/Non-case Study in VigiBase®. Journal of general internal medicine [Internet]. avr 2019 [cité 16 nov 2021];34(4). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565153/

39. Chen SW, Chan YH, Chien-Chia Wu V, Cheng YT, Chen DY, Lin CP, et al. Effects of Fluoroquinolones on Outcomes of Patients With Aortic Dissection or Aneurysm. J Am Coll Cardiol. 20 avr 2021;77(15):1875-87.

40. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. JAMA Intern Med. 1 déc 2020;180(12):1596-605.

41. Dong YH, Chang CH, Wang JL, Wu LC, Lin JW, Toh S. Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. JAMA Intern Med. 1 déc 2020;180(12):1587-95.

42. Aspinall SL, Sylvain NP, Zhao X, Zhang R, Dong D, Echevarria K, et al. Serious cardiovascular adverse events with fluoroquinolones versus other antibiotics: A self-controlled case series analysis. Pharmacol Res Perspect. déc 2020;8(6):e00664.

43. Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, Grigoryan L, LeMaire SA. Patients at Risk for Aortic Rupture Often Exposed to Fluoroquinolones during Hospitalization. Antimicrob Agents Chemother. févr 2019;63(2):e01712-18.

44. Lawaetz Kristensen K, Hallas J, Sanddal Lindholt J. Fluoroquinolones as a trigger for rupture of abdominal aortic aneurysm: A case-crossover analysis. Basic Clin Pharmacol Toxicol. juill 2021;129(1):44-51.

45. Lee CC, Lee MTG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. J Am Coll Cardiol. 18 sept 2018;72(12):1369-78.

46. Londhe AA, Holy CE, Weaver J, Fonseca S, Villasis A, Fife D. Risk of aortic aneurysm and dissection following exposure to fluoroquinolones, common antibiotics, and febrile illness using a self-controlled case series study design: Retrospective analyses of three large healthcare databases in the US. PLoS One. 2021;16(8):e0255887.

47. Son N, Choi E, Chung SY, Han SY, Kim B. Risk of aortic aneurysm and aortic dissection with the use of fluoroquinolones in Korea: a nested case-control study. BMC Cardiovasc Disord. 13 févr 2022;22(1):44.

48. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. BMC Cardiovasc Disord. 3 févr 2020;20(1):49.

49. Latif A, Ahsan MJ, Kapoor V, Lateef N, Malik SU, Patel AD, et al. Fluoroquinolones and the Risk of Aortopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. WMJ. sept 2020;119(3):185-9.

50. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2019;17(1):3-10.

51. Vouga Ribeiro N, Gouveia Melo R, Guerra NC, Nobre Â, Fernandes RM, Pedro LM, et al. Fluoroquinolones Are Associated With Increased Risk of Aortic Aneurysm or Dissection: Systematic Review and Meta-analysis. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 9 nov 2020;S1043-0679(20)30404-4.

52. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Med. déc 2017;130(12):1449-1457.e9.

53. Wee I, Chin B, Syn N, Lee KS, Ng JJ, Choong AMTL. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 26 mai 2021;11(1):11073.

54. Yu X, Jiang DS, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf. sept 2019;42(9):1025-33.

55. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 1 janv 2019;274:299-302.

Annexes

Fiche RCP du CRIOAC de Lille

CENTRE

☒ Etab. 1
☐ Etab. 2
☐ Etab. 3
☐ Etab. 4

RÉUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE : PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

Étiquette Patient

Date RCP

/ /

Motif de la RCP

Stratégie médico-chirurgicale
Bilan pré-thérapeutique
Réévaluation en cours de traitement
2e temps de chirurgie après infection

Type d'infection ostéo-articulaire

☐ Prothèse
☐ Ostéite
☐ Pseudarthrose
☐ Arthrite

Localisation

Chronologie

Aiguë
Chronique
Rechute

Sortie le :

☐ **IOA simple**

☐ **IOA complexe**

☐ Échec de prise en charge
☐ Chirurgie

☐ Terrain
☐ Microbiologie

Médecins présents

Orthopédie
Pr H. MIGAUD
Pr G. PASQUIER
Dr S. PUTMAN
Dr P. MARTINOT
Dr J. DARTUS
.....

Infectiologie
Pr E. SENNEVILLE
Dr O. ROBINEAU
Dr B. LAFON-DESMURS

Anesthésie / Réa
Dr H. DEZEQUE
.....

Bactériologie
Dr C. LOIEZ
Dr F. WALLET
Dr M. TITECAT

ANTÉCÉDENTS, RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Âge :
Poids :
Clearance créatinine (ml/min) :
ASA :
CRP à l'admission (mg/ml) :
Comorbidités ou terrains interférents

Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Insuffisance cardiaque
Cancer
Autres :

Résumé clinique :

Antibiotique en cours ☐

Date arrêt des antibiotiques ☐

Pas d'antibiotiques ☐

Immunodépression
Diabète

Prélèvements per-opératoires :

Germe résistant

Allergie antibiotiques

Autres

Médecine interne & Rhumatologie

Pharmacie
Dr B. VALENTIN

Radiodiagnostic

Kinésithérapie

Invité extérieur

STRATÉGIE CHIRURGICALE

☐ Ablation de matériel
☐ Amputation
☐ Arthrodèse
☐ Cure de pseudarthrose 1 temps
☐ Cure de pseudarthrose 2 temps
☐ 1e temps ☐ 2e temps
☐ Biopsie
☐ Changement prothèse 1 temps
☐ Changement prothèse 2 temps
☐ 1e temps ☐ 2e temps
☐ Espaceur
☐ Vanco+Genta ☐ Genta seule
☐ Changement prothèse partiel
☐ Changement parties mobiles

Date du BO :

☐ Excision
☐ Irrigation / Lavage
☐ Lambeau
☐ Ostéosynthèse
☐ Greffe ☐ Vanco
☐ Résection
☐ Synovectomie
☐ Primo-implantation
☐ Autres :

Abord veineux

☐ Périphérique
☐ Cathéter central
☐ Chambre implantable

Particularités anesthésie

☐ **Demande RCP de RECOURS**

☐ **Fiche RCP de RECOURS**

KLIC score

Calcul du score :

K : CC < 30mL/mn	**2**
L : Cirrhose	**1,5**
I : Reprise ou fracture	**1,5**
C : Prothèse cimentée	**2**
C : CRP > 115 mg/L	**2,5**
Total :	

Interprétation
< 3,5 : risque faible d'échec
> 6 : risque élevé d'échec

ANTIBIOTHÉRAPIE

☐ **Protocole *mec*Os Mabelio** : ☐ négatif ☐ positif ☐ douteux

Antibiothérapie post-opératoire (posologie) :

Durée de l'antibiothérapie :

☐ **SAT**

VISA CRIOA

Nom & Signature du médecin

AUTEUR : Nom: BUISSON **Prénom:** Malo
Date de Soutenance : 12 septembre 2022

Titre de la Thèse: Fluoroquinolones et risque cardio-vasculaire : étude de cohorte rétrospective de 817 patients du CRIOAC de Lille-Tourcoing.

Thèse - Médecine - Lille 2022
Cadre de classement: *DESC Orthopédie et Traumatologie*
DES + spécialité: *Chirurgie orthopédique et traumatologique*
Mots-clés : fluoroquinolones, infection ostéoarticulaire, anévrysme aortique, insuffisance mitrale, insuffisance aortique, mortalité, score de propension

Introduction : L'infection ostéoarticulaire est une complication redoutée en orthopédie qui engage tant le pronostic vital que fonctionnel du patient. Sa prise en charge est complexe et nécessite souvent une intervention chirurgicale associée une antibiothérapie prolongée. Les fluoroquinolones en association avec la rifampicine pour les infections à staphylocoques et en monothérapie pour les infections à bacilles Gram négatif, en sont l'un des piliers. De récents travaux ont mis en évidence un risque cardio-vasculaire accru (notamment d'anévrysme aortique et d'insuffisance mitro-aortique) associé à une exposition récente aux fluoroquinolones qui ont mené à des recommandations de prudence provenant des autorités sanitaires (ANSM, FDA, EMA).

Objectif : Etudier la relation entre l'exposition aux fluoroquinolones et le risque d'anévrysme aortique, d'insuffisance mitro-aortique et de décès chez les patients traités pour une infection ostéo-articulaire au Centre Coordinateur de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes Lille-Tourcoing (CRIOAC Nord-Ouest).

Matériel et méthode : Entre 2017 et 2019, 817 patients ont été pris en charge au sein du CRIOAC Nord-Ouest. Cette étude de cohorte rétrospective évaluait à 2 mois l'apparition ou l'aggravation d'évènements cardio-vasculaires (à type d'anévrysme aortique, d'insuffisance mitro-aortique) et le décès par un score de propension.

Résultats : Après pondération par score de propension, il n'existait pas de différence significative sur le risque de décès, d'anévrysme aortique et d'insuffisance mitro-aortique (OR 1.077 [0.526;2.204], p=0.8394) à 2 mois.

Conclusion : Les résultats de ce travail suggèrent que l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients traités au CRIOAC Nord-Ouest n'est pas associée à un surrisque significatif d'anévrysme aortique, d'insuffisance mitro-aortique ou de décès à deux mois. Il nous semble raisonnable de poursuivre la prescription de fluoroquinolones dans le cadre des infections ostéoarticulaires en continuant la veille concernant ces évènements.

Composition du Jury:

Président : **Monsieur le Professeur Henri MIGAUD**

Assesseurs : **Monsieur le Professeur Julien GIRARD**

Monsieur le Docteur Benjamin VALENTIN

Directeur : **Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE**