

## Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 9 décembre 2024

Par

Noémie CONAN

### **Enquête de pratique sur les prescriptions de fluoroquinolones en ville et à l'hôpital dans l'ex-région Limousin**

Thèse co-dirigée par Elodie PFENDER et François-Xavier TOUBLET

Examineurs :

M. Olivier Barraud, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier	Président
Mme Elodie Pfender, Docteur en Pharmacie	Directrice de thèse
M. François-Xavier Toublet, Maître de Conférences des Universités	Directeur de thèse
Mme Karen Rudelle, Docteur en Médecine Générale	Juge
M. Quentin Vignane, Docteur en Pharmacie	Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 9 décembre 2024

Par

Noémie CONAN

### Enquête de pratique sur les prescriptions de fluoroquinolones en ville et à l'hôpital dans l'ex-région Limousin

Thèse co-dirigée par Elodie PFENDER et François-Xavier TOUBLET

Examineurs :

M. Olivier Barraud, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier      Président

Mme Elodie Pfender, Docteur en Pharmacie      Directrice de thèse

M. François-Xavier Toublet, Maître de Conférences des Universités      Directeur de thèse

Mme Karen Rudelle, Docteur en Médecine Générale      Juge

M. Quentin Vignane, Docteur en Pharmacie      Juge



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2024

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire

<b>Mme MAMBU Lengo</b>	Pharmacognosie
<b>Mme POUGET Christelle</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TROUILLAS Patrick</b>	Biophysique et mathématiques
<b>Mme VIANA Marylène</b>	Pharmacie galénique

### **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

<b>Mme. CHAUZEIX Jasmine</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme DEMIOT Claire-Élise (*)</b>	Physiologie et pharmacologie

### **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

<b>Mme AUDITEAU Émilie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>Mme BEAUBRUN-GIRY Karine</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme BÉGAUD Gaëlle (*)</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. BILLET Fabrice</b>	Physiologie et pharmacologie
<b>Mme BONAUD Amélie</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. CALLISTE Claude</b>	Biophysique et mathématiques
<b>M. CHEMIN Guillaume</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme CLÉDAT Dominique</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. COMBY Francis</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>Mme DAMOUR Alexia</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. FABRE Gabin</b>	Biophysique et mathématiques
<b>M. LABROUSSE Pascal (*)</b>	Botanique et cryptogamie
<b>Mme LAVERDET Betty</b>	Pharmacie galénique
<b>M. LAWSON Roland</b>	Physiologie et pharmacologie
<b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b>	Biochimie et biologie moléculaire

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VEDRENNE Nicolas</b>	Toxicologie
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Professeur associé en service temporaire**

<b>M. FOUGÈRE Édouard</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

**Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques**

<b>Mme MARCELLAUD Élodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>Mme SALMI Djouza</b>	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

**Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

**Professeur émérite**

<b>M. DESMOULIÈRE Alexis</b> (à partir du 05/10/2024)	Physiologie et pharmacologie
--	------------------------------

## Remerciements

---

### **Aux membres du jury,**

À Monsieur Olivier Barraud, je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et d'avoir pris le temps d'examiner mon travail avec attention.

À Madame Elodie Pfender et Monsieur François-Xavier Toublet, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous suis reconnaissante pour tous vos précieux conseils, relectures et corrections, et pour votre disponibilité pour aboutir à ce travail.

À Madame Karen Rudelle, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir le temps de lire mon travail.

À Monsieur Quentin Vignane, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et d'avoir pris le temps de lire cette thèse. Je vous remercie particulièrement pour cette année dans votre officine. Merci pour tous ce que vous m'avez appris, vos précieux conseils et votre disponibilité. Durant ce stage et les remplacements qui ont suivi j'ai pu apprendre énormément grâce à vous et j'ai pu évoluer dans un environnement chaleureux et sain. Merci encore.

### **À l'équipe de la pharmacie Dupuytren à Pierre Buffière,**

Je tiens à remercier Sandrine, Vanessa et Marina pour leur accueil chaleureux, leur bienveillance et leurs précieux conseils durant toute cette année. J'ai appris énormément à vos côtés, dans la bonne humeur et je vous en serai toujours reconnaissante.

### **À l'équipe de la Pharmacie Plein Sud à Angoulême,**

Je tiens à remercier toute l'équipe de la pharmacie Plein Sud qui m'avait donné ma chance après mon échec du concours de l'internat. Je n'avais jamais travaillé en officine, et durant les 2 étés après ce concours, ils m'ont permis de travailler, d'apprendre avec bienveillance et bonne humeur, je vous en serai toujours reconnaissante.

### **Aux enseignants de la faculté de Pharmacie de Limoges,**

Je tiens à remercier tous les enseignants de la faculté de Pharmacie de Limoges pour toutes ces années.

### **À Léa et Romain,**

Mes anciens coloc' qui sont devenus mes amis, on a traversé ces études ensemble, on s'est supporté, on s'est soutenu et qu'est-ce qu'on a ri ensemble, je n'oublierai jamais ces années, je vous remercie énormément beaucoup de choses, merci pour tes conseils, ta gentillesse, ton humour.

Romain, merci pour ta bonne humeur constante, pour tous les moments qu'on a passés, ta gentillesse aussi et ton humour.

J'ai hâte de vous revoir et qu'on puisse fêter notre réussite tous ensemble.

### **À mes amis de la fac,**

Notamment Laurène, Marie Claire, Pauline, Alysse, Amandine, Léa, Armelle, Anaïs, merci pour toutes ces années d'études, ces bons moments, ces supers souvenirs, je ne les oublierai jamais (désolée à ceux que j'aurais pu oublier).

### **À mes parents,**

Maman et Papa, je vous remercie énormément pour tout votre soutien et tout ce que vous avez fait tout au long de ces (longues) années. Cela n'a pas été tout le temps facile, mais vous avez toujours eu les bons mots pour me remonter le moral et me permettre d'avancer et de continuer.

Je suis extrêmement fière de pouvoir vous présenter ce travail aujourd'hui. Merci énormément, je vous aime très fort.

### **À mes grands frères,**

Merci à vous 4, Jeremy, Benjamin, Sylvain et Alexis d'avoir toujours été là, de vous être toujours intéressé. Les moments que l'on passe ensemble sont toujours une bouffée d'air frais et surtout des bons moments de rigolade.

### **À Gaël,**

Merci énormément d'avoir toujours été là pour moi, pour me soutenir, pour me supporter, pour me remonter le moral quand allait moins. Tu as toujours eu les bons mots pour que ça aille mieux.

J'ai désormais hâte de pouvoir concrétiser nos projets à deux, je t'aime très fort.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 4.0 France** »

disponible en ligne <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>



## Liste des abréviations

---

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

**BfArm** : Institut Fédéral des Médicaments et des dispositifs médicaux

**BPCO** : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

**CCA** : Chef(s) de Clinique Assistant(s)

**CHMPC** : *Committee for Medicinal Products for Human Use* - Comité des Médicaments à Usage Humain

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIC** : Centre d'Investigation Clinique

**Cmax** : Concentration sérique maximale

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CRPV** : Centre Régional de PharmacoVigilance

**DDJ** : Dose Définie Journalière

**DHPC** : *Direct Healthcare Professional Communications* - Communication directe avec les professionnels de santé

**EHPAD** : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

**EI** : Effet indésirable

**EMA** : *European Medicines Agency* - Agence Européenne du Médicament

**FRAB** : Fluoroquinolone Resistant - *Acinetobacter baumannii*

**FREC** : Fluoroquinolone Resistant – *Escherichia coli*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IR** : Insuffisance Rénale

**ISLA** : Infection spontanée du liquide d'ascite

**LAD** : Logiciel d'Aide à la Dispensation

**LAP** : Logiciel d'Aide à la Prescription

**LBA** : Liquide bronchoalvéolaire

**OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Économique

**PAC** : Pneumonie Aiguë Communautaire

**PH** : Praticien hospitalier

**PRAC** : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance

**RCP** : Résumé Caractéristique du Produit

**REPIA** : Réseau de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance

**ROS** : *Reactive Oxygen Species* - Espèce Réactive à l'Oxygène

## Table des matières

---

Liste des abréviations.....	10
I. Introduction.....	18
II. Généralités.....	19
II.1. Histoire.....	19
II.2. Mécanisme et spectre d'action.....	21
II.2.1. Propriétés pharmacocinétiques.....	21
II.2.2. Spectre d'activité.....	21
II.3. Indications de traitement.....	22
II.3.1. Fluoroquinolones de première génération.....	22
II.3.2. Fluoroquinolones de 2 <sup>ème</sup> génération.....	23
II.3.3. Fluoroquinolones de 3 <sup>ème</sup> génération : la délafloxacine.....	23
II.4. Effets indésirables.....	24
II.4.1. Tendinopathie.....	24
II.4.2. Photosensibilité.....	25
II.4.3. Neuropathie périphérique.....	25
II.4.4. Troubles cardiaques : Anévrisme et dissection de l'aorte.....	26
II.5. Interactions médicamenteuses.....	26
II.6. Résistance.....	27
II.7. Justification et contexte de l'étude.....	27
III. Matériels et méthode.....	30
III.1. Type d'étude.....	30
III.2. Objectif principal de l'étude.....	30
III.3. Objectifs secondaires de l'étude.....	30
III.4. Déroulement de l'étude.....	31
III.4.1. Le recrutement des médecins.....	31
III.4.2. Les critères d'inclusion et d'exclusion.....	31
III.4.3. Les questionnaires.....	31
III.4.4. La réalisation de l'étude.....	32
III.4.5. La réalisation de l'étude.....	32
III.4.6. Analyses statistiques.....	32
IV. Résultats.....	34
IV.1. Taux de réponse.....	34

IV.2. Données des praticiens hospitaliers .....	34
IV.2.1. Statut des prescripteurs hospitaliers .....	34
IV.2.2. Les fluoroquinolones prescrites .....	35
IV.2.3. Les indications de prescriptions .....	36
IV.2.4. Prescripteurs prévenus lorsqu'un patient présente des EI .....	39
IV.2.5. Demande d'un antibiogramme avant toute prescription .....	39
IV.2.6. Les patients pour lesquels des précautions sont prises .....	41
IV.2.7. Connaissance des recommandations de 2023 .....	42
IV.2.8. Émergence de résistances .....	43
IV.3. Données des médecins généralistes libéraux.....	43
IV.3.1. Antibiotiques les plus prescrits en ville .....	43
IV.3.2. Indications des traitements .....	44
IV.3.3. Prescripteurs prévenus lorsqu'un patient présente des EI .....	46
IV.3.4. Patients pour lesquels des précautions sont prises .....	47
IV.3.5. Demande d'un antibiogramme avant toute prescription .....	47
IV.3.6. Connaissance des recommandations de 2023 .....	48
IV.3.7. Émergence de résistances .....	48
IV.4. Données des patients .....	49
IV.4.1. Connaissance des raisons de la prescription .....	49
IV.4.2. Connaissance des effets indésirables .....	50
IV.4.3. Signalement des effets indésirables .....	51
V. Analyse croisée des résultats .....	52
V.1. Objectif principal.....	52
V.1.1. Détermination des indications recommandées et non recommandées.....	52
V.1.2. Comparaison des prescriptions dans des indications recommandées versus non recommandées chez tous les prescripteurs interrogés (Ville + CHU). .....	53
V.1.3. Comparaison des prescriptions en fonction du lieu d'exercice.....	54
V.1.4. Comparaison des prescriptions en fonction de la demande d'un antibiogramme	55
V.1.5. Comparaison croisée des proportions de prescripteurs ayant pris connaissances des recommandations de l'ANSM en 2023 et ceux prescrivant dans des indications recommandées .....	56
V.1.6. Comparaison des prescripteurs ayant pris connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023 en fonction de leur lieu d'exercice.....	57
V.1.7. Comparaison croisée des prescripteurs prenant des précautions avec certains patients et ceux ayant pris connaissance de recommandations de l'ANSM de 2023.....	57

V.1.8. Comparaison des prescripteurs ayant remarqué l'émergence de résistances en fonction des prescriptions dans des indications recommandées .....	58
V.1.9. Comparaison des prescripteurs ayant remarqué l'émergence de résistances en fonction du lieu d'exercice.....	59
V.2. Objectifs secondaires .....	60
V.2.1. Comparaison croisée entre la connaissance des effets indésirables et leur signalement.....	60
V.2.2. Comparaison croisée entre la connaissance de l'existence d'EI par les patients et les prescripteurs prévenus ou non.....	61
V.2.3. Comparaison croisée entre la connaissance d'EI des patients et la connaissance des recommandations de 2023 des prescripteurs .....	62
V.2.4. Comparaison croisée entre les prescripteurs prévenus et les patients sachant déclarer un EI.....	62
VI. Discussion.....	64
VI.1. Validité de l'étude .....	64
VI.2. Objectif principal de l'étude .....	64
VI.2.1. Les indications de traitement.....	64
VI.2.2. Précautions d'emploi avant toute prescription.....	65
VI.2.3. Connaissance de résistance .....	66
VI.3. Objectifs secondaires de l'étude .....	66
VI.3.1. Connaissance des raisons de prescription.....	66
VI.3.2. Connaissance des EI.....	66
VI.3.3. Savoir signaler des EI.....	66
VI.4. Perspectives.....	67
VI.4.1. Aide à la prescription et formation des professionnels de santé .....	67
VI.4.2. Évaluation nationale .....	67
Conclusion.....	68
Références bibliographiques.....	69
Annexes .....	72
Serment De Galien.....	80

## Table des illustrations

---

<i>Figure 1 : Acide nalidixique</i> .....	19
<i>Figure 2 : Ciprofloxacine</i> .....	19
<i>Figure 3 : Moxifloxacine</i> .....	19
<i>Figure 4 : Délafloxacine</i> .....	19
<i>Figure 5 : Proportions de prescriptions des fluoroquinolones en France entre janvier 2016 et avril 2021 (20)</i> .....	29
<i>Figure 6 : Répartition du statut des prescripteurs hospitaliers</i> .....	34
<i>Figure 7 : Répartition des différentes fluoroquinolones prescrites à l'hôpital</i> .....	35
<i>Figure 8 : Répartition des différentes indications de traitement à l'hôpital</i> .....	36
<i>Figure 9 : Répartition des médecins prescrivant dans d'autres indications que celles proposées</i> .....	38
<i>Figure 10 : Répartition des prescripteurs prévenus lors de la survenue d'EI</i> .....	39
<i>Figure 11 : Répartition des prescripteurs demandant un antibiogramme avant toute prescription</i> .....	39
<i>Figure 12 : Répartition des types de patients pour lesquels des précautions ont été prises</i> .	41
<i>Figure 13 : Répartition des prescripteurs connaissant les recommandations de l'ANSM de 2023</i> .....	42
<i>Figure 14 : Répartition des prescripteurs ayant remarqué l'émergence de résistances</i> .....	43
<i>Figure 15 : Répartition des fluoroquinolones prescrites le plus souvent par les médecins généralistes en ville</i> .....	43
<i>Figure 16 : Répartition des différentes indications de traitement en vill</i> .....	44
<i>Figure 17 : Répartition des médecins généralistes prévenus lorsqu'un patient présente un ou des EI</i> .....	46
<i>Figure 18 : Répartition des types de patients pour lesquels des précautions ont été prises</i> .	47
<i>Figure 19 : Répartition des médecins généralistes connaissant les recommandations de l'ANSM de 2023</i> .....	48
<i>Figure 20 : Répartition des médecins généralistes ayant notion de l'émergence de résistances</i> .....	48
<i>Figure 21 : Répartition des patients qui connaissent ou non la raison de leur prescription</i> ...	49
<i>Figure 22 : Répartition des différentes indications de traitements chez les patients</i> .....	49
<i>Figure 23 : Répartition des patients sur leur(s) connaissance(s) ou non des EI</i> .....	50
<i>Figure 24 : Répartition des EI cités par les 12 patients connaissant leur existence</i> .....	50
<i>Figure 25 : Répartition des patients sachant ou non signaler un EI</i> .....	51
<i>Figure 26 : Répartition des prescriptions en fonction de leurs indications recommandées ou non</i> .....	53

<i>Figure 27 : Répartition des prescriptions dans des indications recommandées dans la sphère urinaire .....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 28 : Répartition des prescriptions en fonction du lieu d'exercice .....</i>	<i>54</i>
<i>Figure 29 : Répartition croisée entre les indications et la prescription d'un antibiogramme ..</i>	<i>55</i>
<i>Figure 30 : Répartition des indications chez les prescripteurs ayant coché l'item "Parfois" ..</i>	<i>55</i>
<i>Figure 31 : Répartition croisée des indications recommandées et de la connaissance des recommandations de 2023.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 32 : Répartition des prescripteurs ayant pris connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023 en fonction de leur lieu d'exercice .....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 33 : Répartition croisée entre les prescripteurs prenant des précautions lors des prescriptions et ceux ayant connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023 .....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 34 : Répartition des prescriptions en fonction de l'observation de l'émergence de résistances .....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 35 : Répartition des prescripteurs ayant observé l'émergence de résistance en fonction du lieu d'exercice.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 36 : Répartition croisée des patients connaissant l'existence d'EI et sachant les signaler .....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 37 : Répartition des prescripteurs prévenus de la survenue d'EI et des patients connaissant l'existence d'EI .....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 38 : Répartition croisée entre la connaissance des EI par les patients et la connaissance des recommandations de 2023 par les prescripteurs .....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 39 : Répartition des prescripteurs prévenus de la survenue d'EI et des patients sachant les déclarer.....</i>	<i>62</i>



## Table des tableaux

---

<i>Tableau 1 : Spécialités commercialisées en France</i> .....	20
<i>Tableau 2 : Spectre d'action des fluoroquinolones (4)</i> .....	21
<i>Tableau 3 : Répartition en pourcentage des indications de traitement à l'hôpital</i> .....	37
<i>Tableau 4 : Répartition en pourcentage des indications de prescription en ville</i> .....	45
<i>Tableau 5 : Classification des indications recommandées</i> .....	52

# I. Introduction

---

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques ayant un spectre touchant des bactéries Gram négatif et quelques bactéries Gram positif avec une diffusion tissulaire importante. Ces antibiotiques ont été développés dans les années 1970 et 1980 (1).

En France, 6 molécules issues de cette famille d'antibiotiques sont prescrites : ciprofloxacine, ofloxacine, norfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine et délafloxacine.

En novembre 2023, Santé Publique France publiait un rapport sur la consommation des antibiotiques en France entre 2012 et 2022. La consommation de fluoroquinolones en ville s'élevait à 1,0 dose définie journalière (DDJ)/1000 habitants par jour pour une consommation d'antibiotiques de 21,6 DDJ/1000 habitants par jour, soit une proportion de 4,63 % de fluoroquinolones sur la totalité des antibiotiques consommés en ville. Ce rapport révèle également un nombre de 36,4 prescriptions en ville/1000 habitants sur l'année 2022, soit 4,43 % des prescriptions d'antibiotiques. Entre 2012 et 2023, la consommation de fluoroquinolones en ville, avait baissé de 46,8 %. Les prescriptions, quant à elles, ont baissé de 56,4 % (2).

En juillet 2023, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a également publié un rapport sur la consommation des antibiotiques avec des données venant du milieu hospitalier, entre 2000 et 2020. En établissement de santé, la consommation de fluoroquinolones était de 0,159 DDJ/1000 habitants par jour soit 10 % de la consommation totale d'antibiotique à l'hôpital. Cette consommation de fluoroquinolones a augmenté de 75,2 % entre 2000 et 2019 (3).

Entre 2019 et 2023, le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Haute Autorité de santé (HAS) et l'ANSM ont communiqué des recommandations sur les prescriptions de cette famille d'antibiotiques en raison du risque d'effets indésirables (EI) pouvant être durables et invalidants.

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mener une étude appelée EP/FQ sous forme de questionnaires proposés aux médecins généralistes libéraux, aux praticiens hospitaliers et aux patients dans le but d'effectuer un état des lieux des prescriptions de fluoroquinolones dans l'ancienne région Limousin.

Cette thèse se divise en 5 parties. Une première partie présentera la classe des fluoroquinolones, une seconde partie exposera la méthode utilisée dans cette étude. Une troisième partie présentera les résultats recueillis. Dans une quatrième partie, nous analyserons ces résultats et enfin nous discuterons des réponses que nous avons obtenues dans cette étude.

## II. Généralités

### II.1. Histoire

Les quinolones constituent une classe d'antibiotiques découverts en 1962 avec l'acide nalidixique, dérivé de la chloroquine. Dans les années 1970, il fut utilisé dans le traitement des infections urinaires de l'adulte à entérobactéries.

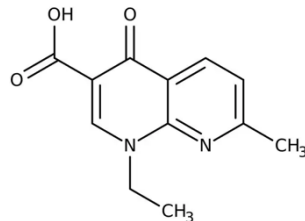


Figure 1 : Acide nalidixique

Successivement, l'acide piromidique, l'acide oxolinique, l'acide pipémidique et la fluméquine complétèrent cette famille. Ils étaient indiqués uniquement dans le traitement des infections urinaires non compliquées issues d'une entérobactérie.

Plus tard, dans les années 1985-1990, les recherches dans le but d'élargir le spectre de ces antibiotiques ont permis la synthèse de nouvelles quinolones : les fluoroquinolones. Désormais, ces antibiotiques traitent des infections urinaires compliquées ou non mais également des infections systémiques issues de bactéries à Gram négatif et positif.

A l'heure actuelle, 6 molécules issues de la famille des fluoroquinolones sont commercialisées en France. Celles-ci sont classées en fonction de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) :

- Fluoroquinolones de 1<sup>ère</sup> génération (quinolones de 2<sup>ème</sup> génération) : ciprofloxacine, ofloxacine et norfloxacine.
- Fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération (quinolones de 3<sup>ème</sup> génération) : lévofloxacine et moxifloxacine.
- Fluoroquinolones de 3<sup>ème</sup> génération (quinolones de 4<sup>ème</sup> génération) : délafloxacine (dernière fluoroquinolone autorisée en Europe en 2019 et commercialisée depuis 2021 en France, disponible uniquement à l'hôpital).

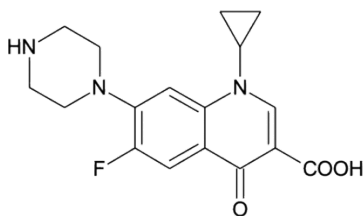


Figure 2 : Ciprofloxacine

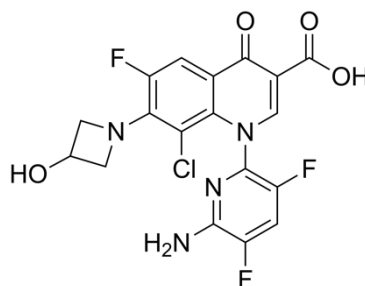


Figure 4 : Délafloxacine

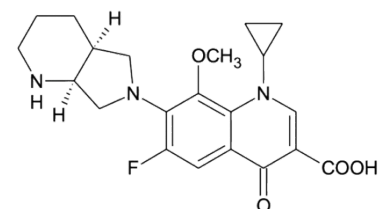


Figure 3 : Moxifloxacine

Tableau 1 : Spécialités commercialisées en France

Molécules	Spécialités commercialisées
Ciprofloxacin	<p>Ciprofloxacin 250, 500 ou 750 mg comprimés (génériques)  Ciflox® 500 mg comprimés et génériques  Ciflox® 200 mg/100 mL solution pour perfusion IV et génériques  Ciprofloxacin 400 mg/200 mL solution pour perfusion IV (génériques)  Ciflox® 500 mg/5 mL granulés et solvant pour suspension buvable  Ciloxan® 0,3 % collyre ou pommade ophtalmique  Ciloxan® 3 mg/mL en solution pour instillation auriculaire  Ciloxadex® 3 mg/1 mg par mL de solution pour instillation auriculaire</p>
Ofloxacin	<p>Oflocet® et Monoflocet® 200 mg comprimés et génériques  Oflocet® 1,5 mg/0,5 mL solution pour instillation auriculaire en récipients unidoses et génériques  Monoox® et Quinofree® 1,5 mg/0,5 mL collyre en récipient unidose  Exocine® 0,3 % collyre en flacon  Ofloxacin Viatrix® 200 mg/40 mL en solution pour perfusion IV</p>
Norfloxacin	<p>Norfloxacin 400 mg en comprimés (génériques, non remboursés)  Chibroxine® 0,3 % collyre</p>
Lévofoxacin	<p>Tavanic® 500 mg en comprimés et génériques  Tavanic® 5 mg/mL en solution pour perfusion et génériques  Dugressa® 5 mg/mL + 1 mg/mL (+dexaméthasone) collyre</p>
Moxifloxacin	<p>Izilox® 400 mg/250 mL en solution pour perfusion  Moxifloxacin 400 mg en comprimés (génériques)</p>
Délafloxacin	<p>Quofenix® 300 mg en poudre pour solution à diluer pour perfusion  Quofenix® 450 mg en comprimés  Uniquement disponibles à l'hôpital</p>

## II.2. Mécanisme et spectre d'action

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides. Ils inhibent deux enzymes qui ne sont pas présentes chez l'Homme : l'ADN-gyrase A et la topo-isomérase IV. Cette inhibition va empêcher la réplication de l'ADN bactérien entraînant ainsi la mort de la bactérie.

### II.2.1. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption digestive des fluoroquinolones est bonne à l'exception de la norfloxacin qui a une absorption de l'ordre de 40 à 50 %. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est plutôt faible (moins de 30 %).

Les fluoroquinolones sont largement diffusées au niveau des tissus urinaires, cardiaques, pulmonaires, digestifs, osseux, etc. Elles peuvent être administrées à la fois par voie orale, intraveineuse, auriculaire et oculaire. Leur biodisponibilité est bonne et varie de 70 % à 100 %.

Cette classe d'antibiotiques est métabolisée par le foie et le rein et éliminée en majorité dans les urines, et légèrement dans les fèces.

Les différentes demi-vies plasmatiques sont comprises entre 4 h et 12 h (pour la moxifloxacin).

Les fluoroquinolones ont une activité « concentration-dépendant ». Cela signifie que l'efficacité du traitement est liée à la concentration sérique de l'antibiotique. Pour garantir l'efficacité du traitement, il faut que la concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) soit, au minimum, 4 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Ainsi, l'administration doit être faite par le biais d'une forte dose unitaire (une dose par jour ou une perfusion courte par jour) ou de 2 doses journalières à 12 h d'intervalle.

Cette famille possède également un effet post-antibiotique : cela signifie le maintien d'une inhibition de la croissance bactérienne alors que l'antibiotique n'est quasiment voire entièrement plus présent dans l'organisme.

### II.2.2. Spectre d'activité

Tableau 2 : Spectre d'action des fluoroquinolones (4)

	Entérobactéries ( <i>E. coli</i> )	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la mécicilline	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline	<i>P. aeruginosa</i>
Ciprofloxacin	Sensible	Résistante	Sensible	Sensibilité inconstante
Ofloxacin	Sensible	Résistante	Sensible	Sensibilité inconstante
Norfloxacin	Sensible	Résistante	Sensible	Sensibilité inconstante
Lévofloxacin	Sensible	Sensibilité inconstante	Sensible	Sensibilité inconstante
Moxifloxacin	Sensible	Sensibilité inconstante	Sensible	Résistante
Délafoxacin	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible

	<i>H. influenzae</i>	<b>Pneumocoque (<i>S. pneumoniae</i>)</b>	<i>Chlamydiae (pneumoniae)</i> <i>Mycoplasma</i>	<b>Bactéries anaérobies (<i>Clostridioides difficile</i>)</b>
Ciprofloxacine	Sensible	Résistante	Sensible	Résistante
Ofloxacine	Sensible	Sensibilité inconstante	Sensible	Résistante
Norfloxacine	Résistante	Résistante	Sensibilité inconstante	Résistante
Lévofloxacine	Sensible	Sensible	Sensible	Résistante
Moxifloxacine	Sensible	Sensible	Sensible	Résistante
Délafloxacine	Sensible	Sensible	Sensible	Résistante

### II.3. Indications de traitement

Au regard de l'évolution du spectre d'activité des fluoroquinolones ainsi que de leur diffusion tissulaire, les indications de traitement sont nombreuses. Nous allons détailler pour chaque génération les indications pour lesquelles les antibiotiques sont prescrits.

#### II.3.1. Fluoroquinolones de première génération

La ciprofloxacine, l'ofloxacine et la norfloxacine sont principalement indiquées dans les cas suivants :

- Infections urinaires compliquées : le terme « compliquées » est lié au risque d'aggravation de l'infection urinaire. Ce risque est lié au patient (5) :
  - o Homme
  - o Femme enceinte
  - o Anomalie de l'arbre urinaire
  - o Insuffisance rénale sévère
  - o Immunodépression
  - o Patient âgé de 75 ans ou plus
  - o Patient âgé entre 65 et 75 ans avec au moins 3 critères de fragilité de Fried (perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, fatigue/faiblesse, activité physique réduite)
- Prostatite bactérienne
- Pyélonéphrite aiguë
- Infections génitales d'origine bactérienne (*Neisseria gonorrhoea*)

La ciprofloxacine et l'ofloxacine sont indiquées dans les pathologies suivantes :

- Infections des voies respiratoires basses (exacerbation lors de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pneumonies, pneumopathie aigüe communautaire)
- Surinfections bronchiques chez les patients atteints de la mucoviscidose
- Exacerbations lors de sinusite aiguë
- Otite moyenne purulente et otite maligne externe
- Infections gastro-intestinales (diarrhées du voyageur...)
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Infections ostéoarticulaires
- Maladie du charbon (infection bactérienne liée au *Bacillus anthracis*) : en préventif après exposition (contact avec animal infecté) et en curatif

Cependant, en dehors des prostatites et des infections des voies urinaire et/ou génitales, l'AMM de l'ofloxacin précise que ce n'est pas un traitement de première intention. L'AMM de la ciprofloxacine ne le précise pas.

### **II.3.2. Fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération**

La lévofloxacine est indiquée en première intention dans le traitement des prostatites bactériennes, des infections urinaires compliquées, des pyélonéphrites aiguës ainsi que de la maladie du charbon. Elle est également indiquée en dernière intention dans le traitement des sinusites aiguës bactériennes, des exacerbations lors de BPCO, des pneumonies communautaires, des infections compliquées de la peau et des tissus mous et enfin des cystites non compliquées.

L'AMM de la moxifloxacine précise clairement qu'elle ne doit pas être administrée en première intention.

Par voie intraveineuse, elle est uniquement indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et dans le traitement des pneumonies communautaires.

Par voie orale, elle est indiquée dans le traitement des sinusites aiguës bactériennes et dans les exacerbations lors de BPCO. Elle doit être utilisée en associations dans les infections génitales liées à *Neisseria gonorrhoea*. Elle ne peut être utilisée qu'en relais dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et dans les pneumonies communautaires (en voie intraveineuse).

### **II.3.3. Fluoroquinolones de 3<sup>ème</sup> génération : la délafloxacine**

Au même titre que la moxifloxacine, l'AMM de la délafloxacine précise que ce n'est pas un traitement de première ligne. Elle est uniquement indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et dans le traitement des pneumonies communautaires.

## II.4. Effets indésirables

En raison de la large diffusion tissulaire, cette famille d'antibiotique peut provoquer des effets secondaires indésirables pouvant toucher plusieurs organes (la plupart sont développés dans les différentes sous parties ci-dessous) :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, diminution de l'appétit, colite pseudomembraneuse (fréquence très rare ( $< 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ))
- Troubles musculosquelettiques : tendinite avec risque de rupture du tendon (tendon d'Achille notamment)
- Photosensibilité : réaction de la peau (érythème) au soleil
- Troubles cardiaques : allongement de l'intervalle QT, tachycardie (1,6 cas pour 10 000 patients exposés), anévrisme et dissection de l'aorte
- Troubles du système nerveux : céphalées, troubles du sommeil, vertiges, paresthésie, abaissement du seuil épileptogène (contre-indication chez les patients épileptiques), neuropathies périphériques (fréquences indéterminées)

Ces effets indésirables, notamment la tendinopathie ou les neuropathies, peuvent durer quelques semaines voire quelques mois malgré l'arrêt du traitement.

### II.4.1. Tendinopathie

Une tendinopathie (ou tendinite) est une maladie douloureuse, une inflammation, touchant le tendon qui est l'organe fibreux reliant les muscles aux os.

Une tendinopathie liée à la prise de fluoroquinolone a été rapportée pour la première fois en 1983, chez un patient traité par norfloxacine pour une infection urinaire associée à une septicémie. Le premier cas de rupture de tendon liée à la prise de ciprofloxacine a été rapporté en 1987 (6).

D'après le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rhône-Alpes, le risque de survenu de tendinopathie aiguë et de rupture aiguë est 2 à 4 fois plus élevé chez un patient traité par fluoroquinolone qu'en population générale, avec une incidence de 2 % chez le patient âgé de 65 ans et plus contre 0,9% en population générale (7).

Les facteurs de risque pouvant augmenter le risque de développer une tendinopathie sont :

- Une corticothérapie associée
- Une insuffisance rénale
- Un diabète
- Une activité sportive intense
- Un antécédent de troubles musculosquelettiques
- Un âge  $\geq 65$  ans

Les fluoroquinolones, par leur large diffusion tissulaire, ont une grande affinité pour le tissu conjonctif. Il a été démontré que l'antibiotique régule positivement les ténocytes, les cellules qui fabriquent le collagène et des composants de la matrice extracellulaire et qui se situent entre les fibres de collagène. Cette régulation positive entraîne une toxicité et donc une diminution des fibres de collagène, des fibroblastes et une augmentation de la synthèse des



métalloprotéases matricielles. Ces modifications entraînent un changement de conformation du tendon qui fragilise ce dernier. Cette fragilité augmente le risque de rupture du tendon (7)(8).

Afin de limiter le risque de tendinopathie pendant la prise de cet antibiotique, le patient doit éviter la pratique d'activité physique pendant la durée du traitement.

Les fluoroquinolones sont par ailleurs contre-indiquées en cas d'antécédent de tendinopathies liées à une prise de fluoroquinolones.

#### **II.4.2. Photosensibilité**

La photosensibilité liée au médicament est une réaction excessive de la peau, à la suite de la prise d'un médicament et d'une exposition au soleil (rayonnement UV). Ces médicaments responsables d'une photosensibilité sont dits « photosensibilisants » car ils agissent comme un chromophore (changement de couleur en réponse à une excitation lumineuse)

Il existe deux types de photosensibilité :

- La photoallergie : réaction allergique qui va se manifester chez des sujets qui ont été exposés à l'agent allergisant. La réaction va apparaître dans un délai de 5 à 21 jours après la prise du médicament. Les lésions s'apparentent à de l'eczéma.
- La phototoxicité : elle concerne les fluoroquinolones. Il s'agit d'une réaction photochimique liée aux propriétés du médicament. Il a été montré que la photoactivation des fluoroquinolones par un rayonnement UVA entraînait la formation et l'accumulation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) intracellulaires, affectant alors la membrane lipidique cellulaire provoquant ainsi une inflammation. La réaction cutanée est sous forme d'érythème. Il va progressivement disparaître à l'arrêt de la prise du médicament et de l'exposition (9)(10).

#### **II.4.3. Neuropathie périphérique**

Les neuropathies périphériques sous fluoroquinolones peuvent se manifester par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies. Ces troubles peuvent débuter par des sensations de picotements, de brûlures, des engourdissements, des douleurs.

Il a été montré que le risque de développer des neuropathies sous fluoroquinolones était jusqu'à 1,5 fois plus élevé qu'avec d'autres antibiotiques. Une autre étude a montré qu'une augmentation de l'incidence de survenue de neuropathie périphérique était significative dans les 30 jours après un traitement par fluoroquinolone par voie orale et que cette incidence reste significative même 180 jours après cette exposition. Cette incidence augmenterait de 3 % chaque jour de prise de fluoroquinolones. Cependant ce risque reste rare avec une augmentation du risque de 0,02 % par an en population générale et de 0,04 % par an chez les patients de plus de 60 ans (11)(12).

Les facteurs de risque pouvant favoriser la survenue de neuropathie périphérique sont :

- Le surpoids et l'obésité : Indice de masse corporelle IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>
- La consommation d'alcool
- Un patient atteint de zona

- Un patient atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren : maladie auto-immune touchant certaines glandes telles que les glandes salivaires ou lacrymales en diminuant les sécrétions de salive ou de glandes provoquant, ainsi, un syndrome sec.
- Un patient atteint d'amylose.

La physiopathologie des neuropathies périphériques sous fluoroquinolones reste méconnue mais des études ont rapporté des lésions sur des petites fibres nerveuses. La réversibilité reste également inconnue (11).

#### **II.4.4. Troubles cardiaques : Anévrisme et dissection de l'aorte**

L'anévrisme aortique est défini par une dilatation de l'aorte. La dissection aortique est une rupture de la paroi interne de l'aorte. Ces deux pathologies nécessitent des interventions chirurgicales urgentes.

Il a été reporté, dans une étude suédoise, qu'un anévrisme ou une dissection de l'aorte était associé(e) à une utilisation de fluoroquinolones dans les 60 jours suivant le traitement, avec un risque 1,8 et 3,2 plus élevé par rapport au risque après la prise d'amoxicilline. Il a été rapporté que le risque serait plus important de développer un anévrisme par rapport à une dissection, surtout dans les 10 premiers jours de traitement (13).

Cet effet aurait pour origine un mécanisme similaire à celui associé aux tendinopathies. Une augmentation de synthèse de métalloprotéases de la matrice extracellulaire de la paroi de l'aorte (MMP 2 et 9) favoriserait le développement d'un anévrisme (13).

### **II.5. Interactions médicamenteuses**

Les fluoroquinolones pouvant allonger l'intervalle QT, il est indispensable de prendre des précautions quand un patient est traité par des médicaments possédant cet effet, tels que l'amiodarone ou l'escitalopram par exemple. Ces médicaments sont contre-indiqués avec la moxifloxacine. Un allongement de l'intervalle QT peut engendrer des torsades de pointes, troubles du rythme d'origine ventriculaire.

Il faut également prendre des précautions avec les substances comportant des cations car les fluoroquinolones sont des substances chélatrices qui peuvent former des complexes avec ces cations empêchant ainsi la bonne absorption de l'antibiotique. Il faut attendre au moins 2 heures entre la prise de ces substances et l'antibiotique afin que l'absorption ne soit pas altérée.

Ces substances comprennent :

- Sels de fer, sels de zinc : complexes multivitaminiques, Tardyferon®...
- Antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium : Gaviscon®, Maalox®...
- Calcium (surtout avec la ciprofloxacine) : produits laitiers...

En raison du risque d'abaissement du seuil épiléptogène, il est conseillé de prendre des précautions également avec les médicaments aux mêmes effets tels que les neuroleptiques (quetiapine, olanzapine...) par exemple.

Les fluoroquinolones (en particulier la ciprofloxacine et la norfloxacine) sont des inhibiteurs enzymatiques des cytochromes P450 CYP1A2, il est donc conseillé de prendre des précautions avec les substrats du CYP1A2 car l'antibiotique empêche le métabolisme du

médicament entraînant une augmentation de sa concentration plasmatique, voire un surdosage. Nous pouvons citer la clozapine comme exemple de substrat du CYP1A2 et nécessitant une précaution d'emploi avec la ciprofloxacine (14).

## II.6. Résistance

La résistance, ou plus précisément, la pharmacorésistance, correspond à la diminution voire la suppression totale de l'efficacité de l'antibiotique contre le germe ciblé. La résistance aux quinolones s'est révélée dès les premières substances mises sur le marché avec l'acide nalidixique.

Dans les années 1990, le taux de résistance des bactéries Gram négatif aux fluoroquinolones doubla et s'élève à 10% chez les bactéries entériques. Plusieurs études, menées entre les années 1990 et 2020, ont montré l'augmentation de germes (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*...) résistants aux fluoroquinolones (15).

Les mécanismes de résistance ont pu être élucidés grâce à l'augmentation de ce nombre de mutants résistants. Il a été reporté, dans une souche d'*E. coli*, la présence d'un gène permettant l'acétylation du cycle pipérazine, inactivant ainsi les fluoroquinolones. D'autres études ont permis de découvrir différentes altérations au niveau de gènes codant pour les enzymes cibles des antibiotiques (ADN-gyrase A ou Topoisomérase IV) (15).

L'enzyme cible dépend de la souche concernée :

- Bactéries à Gram - : ADN-Gyrase A
- Bactéries à Gram + : Topoisomérase IV.

L'antibiorésistance est un enjeu de santé publique en raison de la baisse d'efficacité des certains traitements.

En 2022, la proportion de fluoroquinolones résistantes à l'*E. coli* s'élève à 12,6 % par rapport à 11 % en 2018. En Établissement d'Hébergement de Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), ce taux s'élève à 18,7% en 2022 contre 16,9 % en 2020.

En établissement hospitalier, ce taux s'élève à 14,7 % en 2022 mais est plus faible qu'en 2012 où le taux de résistance était de 17,8 % (16)(17).

L'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) a publié un rapport en 2023, sur les proportions d'antibiorésistance dans une cinquantaine de pays, axé sur 12 couples bactérie-antibiotique dont 2 couples comportant des fluoroquinolones : fluoroquinolones-*E.coli* FREC et fluoroquinolones-*Acinetobacter baumannii* FRAB qui est microorganisme opportuniste responsable de pathologies nosocomiales.

Ce dossier rapporte une projection des résistances entre 2019 et 2035 : la proportion de FREC augmenterait de 3,5 points de pourcentage en France avec une proportion de résistance s'élevant à 18,5 % de résistance en 2035.

Celle de FRAB baisserait de 20,1 points de pourcentage, avec une proportion s'élevant à 21,9 % de résistance en 2035 (18).

## II.7. Justification et contexte de l'étude

L'examen des fluoroquinolones et quinolones a débuté le 9 février 2017 à la demande de l'Autorité allemande compétente en matière de médicaments (BfArM). L'examen a tout d'abord

été effectué par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. Les recommandations finales du PRAC ont été adoptées le 4 octobre 2018 puis ont été transmises au comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable des questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence. L'avis du CHMP a ensuite été transmis à la Commission européenne.

En novembre 2018, l'EMA a publié une étude sur les EI et considérés comme invalidants des fluoroquinolones (19).

Le CHMP a également confirmé les différentes restrictions de prescriptions dans les indications suivantes :

- Traitement d'infections qui ne sont pas graves ou qui peuvent s'améliorer sans traitement (ex. : infections de la gorge)
- Traitement des infections non bactériennes (ex. : prostatite non bactérienne, chronique)
- Prévention des diarrhées du voyageur
- Traitement des infections récurrentes des voies urinaires inférieures
- Traitement des infections bactériennes légères ou modérées, sauf si d'autres traitements ne peuvent être utilisés.

En mars 2023, une étude, financée par l'EMA, a permis d'évaluer les prescriptions de fluoroquinolones en soins primaires dans plusieurs pays à la suite des recommandations de l'EMA de 2018, et de vérifier leur application : il s'agit d'une étude rétrospective menée entre 2016 et 2021, qui a recueilli tous les mois la quantité de prescriptions de fluoroquinolones dans 6 pays : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Pays-Bas et Royaume-Uni. (20)

Au total, ce sont des données de 16 à 21 millions de patients chaque mois qui ont été étudiées. Les résultats ont montré que l'incidence de l'utilisation des fluoroquinolones était comprise entre 0,7 (Royaume-Uni) et 8,0 (Espagne) /1000 personnes par mois. Bien que des changements dans les prescriptions de fluoroquinolones aient été observés au fil du temps dans les différents pays, ces changements ne semblaient pas être liés dans le temps aux interventions de l'EMA.

L'étude montre, par ailleurs, que les prescriptions sont plus élevées chez les patients âgés de 75 ans ou plus, quel que soit le pays. La plupart des indications de prescriptions étaient inconnues (dans 31 à 94 % des cas). Lorsque l'indication a pu être déterminée, il s'agissait d'infections respiratoires, urinaires (non compliquées) et auditives.

Finalement, l'étude montre que malgré le communiqué envoyé aux professionnels de santé leur indiquant les nouvelles restrictions de prescription de fluoroquinolones et malgré les mises à jour des Résumés Caractéristiques des produits (RCP), la proportion de prescriptions n'a significativement pas changé.

En France, les taux de prescription ont, en moyenne, légèrement diminué au fil du temps, avec des tendances saisonnières : des pics chaque année en janvier/février et des niveaux plus bas en juin/juillet. Une forte baisse des prescriptions a été observée vers février/mai 2018, après quoi les fluctuations saisonnières se sont poursuivies à un niveau plus faible.

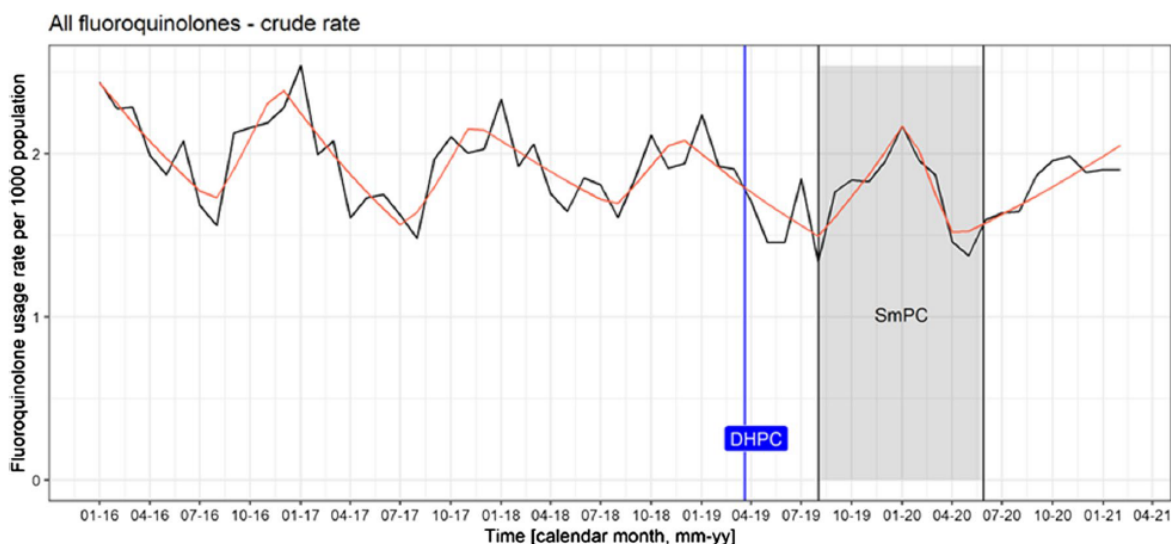


Figure 5 : Proportions de prescriptions des fluoroquinolones en France entre janvier 2016 et avril 2021 (20)

L'intervalle grisé représente les dates de mise en œuvre du résumé des caractéristiques du produit mis à jour pour les précautions d'emploi des fluoroquinolones (2 août 2019-28 mai 2020) et la date DHPC associée (10 avril 2019) (ligne bleue). DHPC = *Direct Healthcare Professional Communications* – Communication directe avec les professionnels de santé (campagnes médiatiques, sociétés professionnelles, organisations de soins de santé, etc.)

En mai 2023, l'ANSM a mis à jour son dossier thématique et a publié un communiqué à l'attention des professionnels de santé pour rappeler les restrictions de prescriptions de l'EMA publiées en 2018 (21).

Selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, le rapport bénéfices/risques des fluoroquinolones est défavorable dans la pratique courante en ville.

En juin 2023, l'Ordre National des Médecins, le Collège de Médecine Générale et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française publient un communiqué de presse intitulé « Fluoroquinolones : Ne les prescrire que si le rapport bénéfices/risques est favorable, comme tous les antibiotiques ! ». Il précise qu'il « n'y a aucune raison de prévoir une procédure particulière pour la prescription des fluoroquinolones ».

Pourtant, à la suite de ces différentes publications, au mois de mars 2023, un groupe de patients français décide de porter plainte et veut dénoncer « un scandale sanitaire » en raison des EI graves liés à cette classe d'antibiotiques (le premier médicament incriminé fut la ciprofloxacine). D'après ce groupe de patients, dont un souffre depuis 2021 d'une neuropathie périphérique, « 6 millions de français » auraient eu une prescription injustifiée de fluoroquinolones sur les 4 dernières années (22).

Au mois de mars 2024, le pôle de santé publique du parquet de Paris a recensé une vingtaine de plaintes et a décidé d'ouvrir une enquête pour blessures involontaires et tromperie (23).

Enfin au mois d'avril 2024, France Assos Santé a exercé son droit d'alerte auprès de la HAS au sujet de la prise en charge des victimes des EI graves liés aux fluoroquinolones, demande qui a été jugée recevable par la HAS (24).

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de faire une étude afin de faire un nouvel état des lieux des prescriptions de fluoroquinolones dans l'ancienne région Limousin, en ville et à l'hôpital.

## III. Matériels et méthode

---

### III.1. Type d'étude

L'étude que nous avons réalisée est observationnelle, descriptive, transversale et comparative. Cette étude a eu lieu entre novembre 2023 et mai 2024, à l'occasion du stage de pratique officinal de 6<sup>ème</sup> année.

A l'officine, dès qu'un patient se présentait avec une ordonnance comprenant une prescription de fluoroquinolone, comme pour chaque délivrance de traitement, nous l'avons interrogé sur les connaissances de ce traitement et notamment ses effets indésirables à l'aide d'un questionnaire de 5 items.

En parallèle, un questionnaire a été adressé au médecin prescripteur, notamment sur ses habitudes de prescription des fluoroquinolones, par mail.

Par ailleurs, un travail collaboratif a été mené avec le Centre d'Investigation Clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges (CIC Inserm 1435), qui a créé en 2014 et qui coordonne depuis un réseau de médecins généralistes impliqués en recherche clinique (le réseau GénéraLIM).

L'un des objectifs du CIC est d'apporter son soutien aux protocoles de recherche clinique menés non seulement au sein du CHU de Limoges, mais également dans la territorialité. Outre les partenariats avec les CH appartenant au Groupement Hospitalier du Territoire Limousin, le CIC a créé en 2014 le réseau GénéraLIM dans le but de développer la recherche clinique en soins primaires. Depuis, plusieurs essais cliniques ont pu y être menés, qu'ils soient observationnels ou interventionnels, et le réseau compte à ce jour plus de 65 médecins.

Aussi, le questionnaire à propos des habitudes de prescription des fluoroquinolones a été adressé aux médecins de ce réseau. Nous avons également envoyé, par mail, à un maximum de médecins généralistes libéraux, les questionnaires destinés aux médecins, mais également les questionnaires destinés aux patients via les conseils départementaux de l'ordre des médecins de la Corrèze, de la Creuse et de la Haute Vienne.

Enfin, afin d'étudier les habitudes de prescription des médecins hospitaliers, ce questionnaire a également été envoyé aux prescripteurs du CHU de Limoges, par le biais de la Direction des Affaires Médicales.

### III.2. Objectif principal de l'étude

L'objectif principal est de faire un état des lieux des habitudes de prescriptions des fluoroquinolones des prescripteurs en ville et à l'hôpital par rapport aux recommandations de l'ANSM et de l'EMA.

### III.3. Objectifs secondaires de l'étude

Nous avons déterminé des objectifs secondaires en lien avec les patients :

- Évaluer les connaissances des patients sur les raisons de leur prescription
- Évaluer les connaissances des patients sur les effets indésirables de ces antibiotiques

### **III.4. Déroulement de l'étude**

#### **III.4.1. Le recrutement des médecins**

Cette étude a été réalisée avec l'aide du CIC du CHU de Limoges.

Nous avons contacté tous les médecins prescrivant ou ayant prescrit des fluoroquinolones peu importe leur lieu d'exercice et/ou le service dans lequel ils travaillent.

L'objectif était de recueillir le plus de réponses possibles afin d'avoir un visuel le plus proche possible de la réalité

#### **III.4.2. Les critères d'inclusion et d'exclusion**

Concernant les médecins, ils devaient exercer en ville et à l'hôpital, prescrire des fluoroquinolones et accepter de répondre au questionnaire.

Concernant les patients, ils devaient se voir prescrire une fluoroquinolone par leur médecin et accepter de répondre au questionnaire.

#### **III.4.3. Les questionnaires**

L'étude est composée de 3 questionnaires à choix multiples : un questionnaire à destination des médecins généralistes de ville, un questionnaire à destination des prescripteurs hospitaliers (sensiblement le même questionnaire) et un questionnaire à destination des patients.

Ces questionnaires ont été rédigés de manière qu'ils soient rapides et simples à remplir, permettant de recueillir les informations clés.

Les différents items destinés aux médecins étaient constitués des questions suivantes :

- Quel est leur statut et dans quel(s) service(s) travaillent-ils ? (Pour les prescripteurs hospitaliers)
- Quelle(s) fluoroquinolone(s) prescrivent-ils le plus ?
- Pour quelle(s) indication(s) sont-ils prescrits généralement ?
- Est-ce qu'il est systématiquement prévenu lorsqu'un patient présente un effet indésirable ?
- Est-ce qu'ils effectuent un antibiogramme avant toute prescription ?
- Est-ce qu'ils prennent des précautions chez certains patients ?
  - o En raison de la proportion et de la fréquence plus importante de prescriptions en milieu hospitalier ces dernières années, nous avons jugé qu'il était pertinent de rajouter une proposition pour les prescripteurs hospitaliers qui était : les patients traités par fluoroquinolones durant les 6 derniers mois.
- Est-ce qu'ils ont pris connaissance des recommandations de l'ANSM en 2023 ?
- Est-ce qu'ils ont vu l'émergence de plus en plus de résistances aux fluoroquinolones ?

Le questionnaire destiné aux patients concernait :

- La raison de la prise
- L'existence d'effets secondaires
- Les manières de signaler ces effets

#### **III.4.4. La réalisation de l'étude**

L'étude s'est déroulée entre novembre 2023 et mai 2024, sur une période de 6 mois.

Le CIC a envoyé le questionnaire médecin de ville et le questionnaire patient à son réseau GénéraLim, composé d'une soixantaine de médecins généralistes. Le questionnaire a été mis sous format PDF sur lequel ils pouvaient directement cocher les cases et renvoyer le fichier par mail au CIC.

Nous avons également envoyé les questionnaires sous format Google Doc (questionnaire interactif permettant de recevoir les réponses simultanément) aux médecins généralistes de l'ex-région Limousin par le biais des conseils départementaux de l'ordre des médecins de la Haute Vienne, de la Creuse et de la Corrèze. Nous avons, par la suite, relancé les médecins généralistes libéraux, par mail.

Nous avons également proposé le questionnaire dédié aux patients directement à l'officine. Chaque questionnaire a été complété de façon anonyme.

#### **III.4.5. La réalisation de l'étude**

L'étude s'est déroulée entre novembre 2023 et mai 2024, sur une période de 6 mois.

Le CIC a envoyé le questionnaire médecin de ville et le questionnaire patient à son réseau GénéraLim, composé d'une soixantaine de médecins généralistes. Le questionnaire a été mis sous format PDF sur lequel ils pouvaient directement cocher les cases et renvoyer le fichier par mail au CIC.

Nous avons également envoyé les questionnaires sous format Google Doc (questionnaire interactif permettant de recevoir les réponses simultanément) aux médecins généralistes de l'ex-région Limousin par le biais des conseils départementaux de l'ordre des médecins de la Haute Vienne, de la Creuse et de la Corrèze. Nous avons, par la suite, relancé les médecins généralistes libéraux, par mail.

Nous avons également proposé le questionnaire dédié aux patients directement à l'officine.

Chaque questionnaire a été complété de façon anonyme.

#### **III.4.6. Analyses statistiques**

Chaque moyenne (m) et proportion (f) ont été calculées avec les formules suivantes avec x le nombre de réponses de chaque catégorie, n la valeur de la population.

- Proportion  $f = \frac{x}{n}$  et Pourcentage =  $f \times 100$
- Moyenne  $m = \frac{\sum x}{n}$

Pour chaque moyenne et proportion, un intervalle de confiance à 95% a été calculé. Cet intervalle de confiance définit la marge d'erreur entre les moyennes et pourcentages que l'on



trouve dans notre échantillon interrogé et dans la population totale. Pour calculer cet intervalle de confiance, on utilise les formules suivantes :

- Pour un intervalle de confiance d'une moyenne  $m$  dans une population  $n$  :  $IC_{95\%} = m \pm z\alpha \frac{s}{\sqrt{n}}$  avec  $z\alpha = 1,96$  ;  $s = \sqrt{s^2}$  ;  $s^2 = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}$
- Pour un intervalle de confiance d'une proportion  $f$  dans une population  $n$  :  $IC_{95\%} = f \pm z\alpha \sqrt{\frac{f(1-f)}{n}}$  avec  $z\alpha = 1,96$  et 2 conditions de validité :  $nf \geq 5$  et  $n(1-f) \geq 5$

Le test utilisé pour ces analyses le test de l'écart réduit permettant de comparer les moyennes et proportions, l'échantillon  $n > 30$ .

Le test de l'écart réduit se déroule de la manière suivante :

- Il faut d'abord émettre une hypothèse  $H_0$  et une hypothèse  $H_1$  :  $H_0$  correspond à l'hypothèse qui suppose que les 2 proportions ou moyennes proposées sont égales tandis que l'hypothèse  $H_1$  suppose que les 2 proportions ou moyennes sont différentes ou l'une est supérieure ou inférieure à l'autre.
- Il faut ensuite calculer le paramètre du test  $Z_c$  :
  - Pour comparer 2 moyennes  $m_1$  et  $m_2$  :  $Z_c = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_2^2}{n_2} + \frac{s_1^2}{n_1}}}$
  - Pour comparer 2 proportions :  $F = \frac{n_1 f_1 + n_2 f_2}{n_1 + n_2}$  et paramètre  $Z_c = \frac{f_1 - f_2}{\sqrt{F(1-F)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$
- Ensuite, on compare le  $Z_c$  au  $Z_{\alpha=95\%} = 1,960$ .
- On peut conclure :
  - Si  $Z_c > Z_{\alpha=95\%}$  ou  $-Z_c < -Z_{\alpha=95\%}$  alors on rejette  $H_0$  et les 2 moyennes ou proportions sont significativement différentes.
  - Si  $Z_c > Z_{\alpha=95\%}$  ou  $-Z_c > -Z_{\alpha=95\%}$  : alors on ne rejette pas  $H_0$ , les 2 moyennes ou proportions ne sont pas significativement différentes.

Nous avons également utilisé un test du Chi-deux d'indépendance et un test exact de Fisher afin d'étudier l'indépendance des valeurs entre elles via le site [BIOSTATGV®](http://BIOSTATGV.com).

## IV. Résultats

### IV.1. Taux de réponse

Au total, 65 prescripteurs du CHU, 17 médecins généralistes libéraux et 35 patients ont complété le questionnaire. Un des médecins libéraux a répondu à la demande, mais ne prescrivant pas de fluoroquinolones, il n'a pas répondu au questionnaire.

### IV.2. Données des praticiens hospitaliers

#### IV.2.1. Statut des prescripteurs hospitaliers

Sur les 65 répondants, seuls 63 ont précisé leur statut. Sur les 63 répondants à cette question, 52 ont le statut de praticiens hospitaliers (PH), tandis que 11 ont le statut de chef de clinique assistant (CCA).

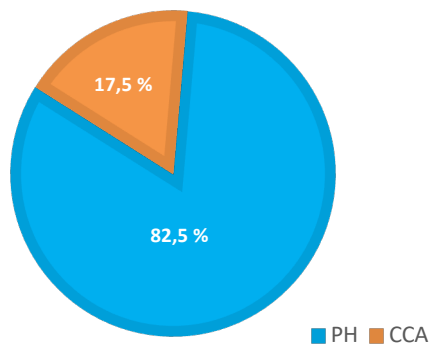


Figure 6 : Répartition du statut des prescripteurs hospitaliers

**PH** :  $IC_{95\%} = [0,732 ; 0,919]$  → conditions de validité :  $nf = 52 \geq 5$  et  $n(1-f) = 11 \geq 5$

**CCA** :  $f = 0,175$  ;  $IC_{95\%} = [0,081 ; 0,268]$  → conditions de validité :  $nf = 11 \geq 5$  et  $n(1-f) = 52 \geq 5$

## IV.2.2. Les fluoroquinolones prescrites

Sur les 65 réponses, on retrouve 40 prescriptions de ciprofloxacine, 26 de lévofloxacine, 44 d'ofloxacine, 1 de norfloxacine, 3 de moxifloxacine et 3 n'ont pas coché d'antibiotiques mais ont répondu au reste des questions

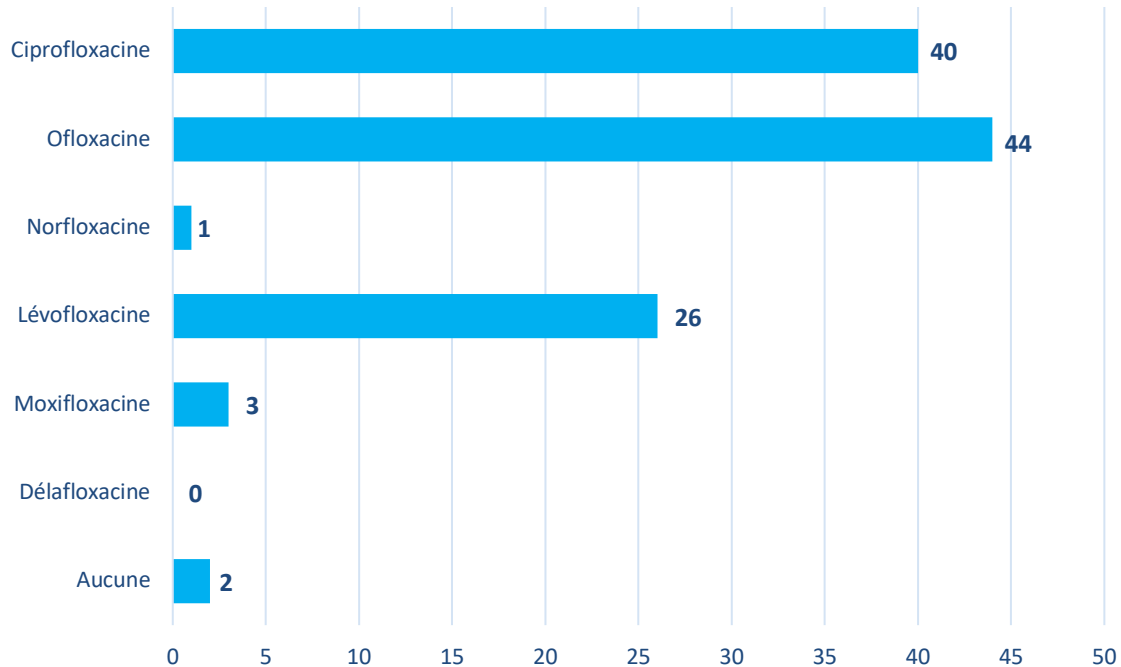


Figure 7 : Répartition des différentes fluoroquinolones prescrites à l'hôpital

**Ciprofloxacine : 61,5%** ( $IC_{95\%} = [0,497 ; 0,733]$  → conditions de validité :  $nf = 40 \geq 5$  et  $n(1-f) = 25 \geq 5$ )

**Ofloxacine : 67,7%** ( $IC_{95\%} = [0,563 ; 0,791]$  → conditions de validité :  $nf = 44 \geq 5$  et  $n(1-f) = 21 \geq 5$ )

**Norfloxacine : 1,5 %** (conditions de validité :  $nf = 1 < 5$  et  $n(1-f) = 64 \geq 5$  → on ne peut pas valider d'intervalle de confiance)

**LévoFloxacine : 40 %** ( $IC_{95\%} = [0,280 ; 0,519]$  → conditions de validité :  $nf = 26 \geq 5$  et  $n(1-f) = 39 \geq 5$ )

**Moxifloxacine : 4,6 %** (conditions de validité :  $nf = 3 < 5$  et  $n(1-f) = 62 \geq 5$  → on ne peut pas valider cet intervalle de confiance)

**Pas de prescription : 3,1 %** (conditions de validité :  $nf = 2 < 5$  et  $n(1-f) = 63 \geq 5$  → on ne peut pas valider cet intervalle de confiance)

### IV.2.3. Les indications de prescriptions

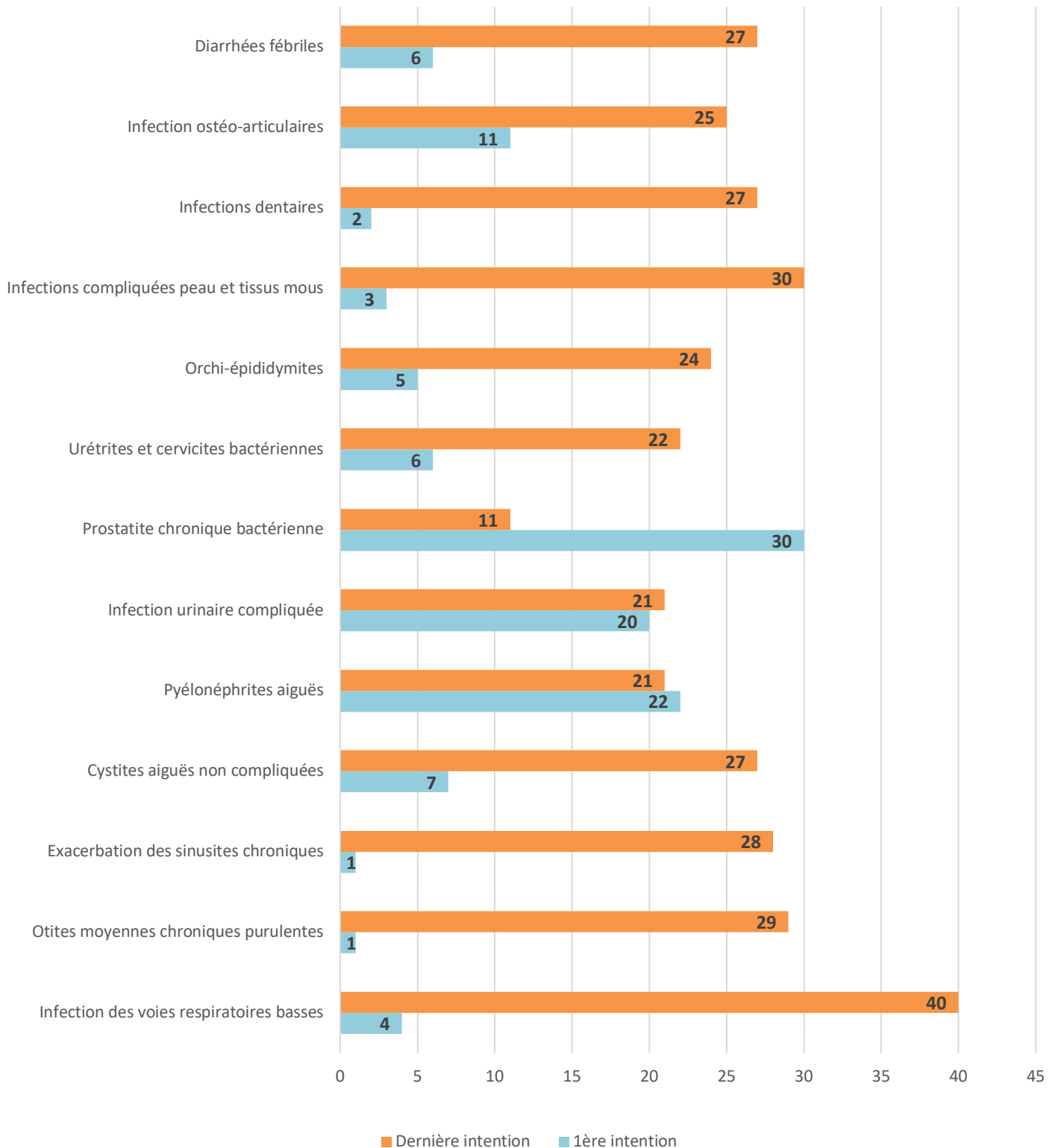


Figure 8 : Répartition des différentes indications de traitement à l'hôpital

Tableau 3 : Répartition en pourcentage des indications de traitement à l'hôpital

	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>Dernière intention</b>
<b>Infection des voies respiratoires basses</b>	<b>6,1 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 4 < 5$ et $n(1-f) = 61 > 5$ )	<b>61,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,497 ; 0,733]$ → conditions de validité : $nf = 40 > 5$ et $n(1-f) = 25 > 5$ )
<b>Otite moyenne chronique purulente</b>	<b>1,5 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 1 < 5$ et $n(1-f) = 64 > 5$ )	<b>46,5 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,325 ; 0,567]$ → conditions de validité : $nf = 29 > 5$ et $n(1-f) = 36 > 5$ )
<b>Exacerbation aiguë de sinusite chronique</b>	<b>1,5 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 1 < 5$ et $n(1-f) = 64 > 5$ )	<b>43,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,310 ; 0,551]$ → conditions de validité : $nf = 28 > 5$ et $n(1-f) = 37 > 5$ )
<b>Cystite aiguë non compliquée</b>	<b>10,8 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,032 ; 0,183]$ → conditions de validité : $nf = 7 > 5$ et $n(1-f) = 58 > 5$ )	<b>41,5 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,295 ; 0,535]$ → conditions de validité : $nf = 27 > 5$ et $n(1-f) = 38 > 5$ )
<b>Pyélonéphrite aiguë</b>	<b>33,8 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,223 ; 0,453]$ → conditions de validité : $nf = 22 > 5$ et $n(1-f) = 43 > 5$ )	<b>32,3 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,209 ; 0,437]$ → conditions de validité : $nf = 21 > 5$ et $n(1-f) = 44 > 5$ )
<b>Infection urinaire compliquée</b>	<b>30,8 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,195 ; 0,419]$ → conditions de validité : $nf = 20 > 5$ et $n(1-f) = 45 > 5$ )	<b>32,3 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,209 ; 0,437]$ → conditions de validité : $nf = 21 > 5$ et $n(1-f) = 44 > 5$ )
<b>Prostatite bactérienne</b>	<b>46,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,340 ; 0,583]$ → conditions de validité : $nf = 30 > 5$ et $n(1-f) = 35 > 5$ )	<b>16,9 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,078 ; 0,260]$ → conditions de validité : $nf = 11 > 5$ et $n(1-f) = 54 > 5$ )
<b>Urétrite et cervicite gonococcique</b>	<b>9,2 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,022 ; 0,163]$ → conditions de validité : $nf = 6 > 5$ et $n(1-f) = 59 > 5$ )	<b>33,8 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,223 ; 0,453]$ → conditions de validité : $nf = 22 > 5$ et $n(1-f) = 43 > 5$ )
<b>Orchi-épididymite gonococcique</b>	<b>7,7 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,012 ; 0,142]$ → conditions de validité : $nf = 5 = 5$ et $n(1-f) = 60 > 5$ )	<b>36,9 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,252 ; 0,486]$ → conditions de validité : $nf = 24 > 5$ et $n(1-f) = 41 > 5$ )

<b>Infection compliquée de la peau et des tissus mous</b>	<b>4,6 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 3 < 5$ et $n(1-f) = 62 > 5$ )	<b>46,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,340 ; 0,583]$ → conditions de validité : $nf = 30 > 5$ et $n(1-f) = 35 > 5$ )
<b>Infections dentaires</b>	<b>3 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 2 < 5$ et $n(1-f) = 63 > 5$ )	<b>41,5 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,295 ; 0,535]$ → conditions de validité : $nf = 27 > 5$ et $n(1-f) = 38 > 5$ )
<b>Infection ostéoarticulaire</b>	<b>16,9 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,078 ; 0,260]$ → conditions de validité : $nf = 11 > 5$ et $n(1-f) = 54 > 5$ )	<b>38,5 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,266 ; 0,503]$ → conditions de validité : $nf = 25 > 5$ et $n(1-f) = 33 > 5$ )
<b>Diarrhée fébrile aiguë</b>	<b>9,2 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,022 ; 0,163]$ → conditions de validité : $nf = 6 > 5$ et $n(1-f) = 59 > 5$ )	<b>41,5 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,295 ; 0,535]$ → conditions de validité : $nf = 27 > 5$ et $n(1-f) = 38 > 5$ )

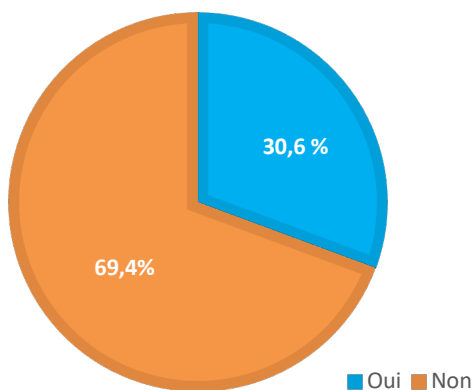


Figure 9 : Répartition des médecins prescrivant dans d'autres indications que celles proposées

62 prescripteurs ont répondu à cet item.

**Oui (n = 19)** :  $IC_{95\%} = [0,191 ; 0,422]$  → conditions de validité :  $nf = 19 \geq 5$  et  $n(1-f) = \geq 5$

**Non (n = 43)** :  $IC_{95\%} = [0,578 ; 0,808]$  → conditions de validité :  $nf = 43 \geq 5$  et  $n(1-f) = 19 \geq 5$

#### Autres indications précisées

- 4 prescripteurs : méningite à BGN chez les nourrissons
- 2 prescripteurs : Infection à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose
- 1 prescripteur : traitement d'un abcès de la cornée (traitement local)

- 2 prescripteurs : bithérapie avec métronidazole dans infection des voies biliaires ou digestives
- 1 prescripteur : traitement d'une pneumonie aigue communautaire grave (PAC)
- 2 prescripteurs : prévention secondaire d'une infection du liquide d'ascite (ISLA)

#### IV.2.4. Prescripteurs prévenus lorsqu'un patient présente des EI

Sur les 65 prescripteurs, 21 sont systématiquement prévenus lorsqu'un patient présente un(des) EI, tandis que 44 ne le sont pas systématiquement.

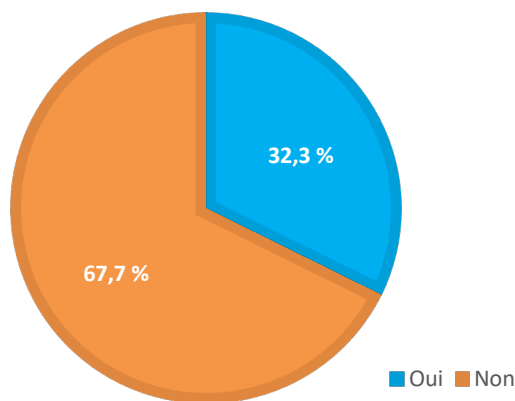


Figure 10 : Répartition des prescripteurs prévenus lors de la survenue d'EI

**Non** :  $IC_{95\%} = [0,563 ; 0,791]$  → conditions de validité :  $nf = 44 \geq 5$  et  $n(1-f) = 21 \geq 5$

**Oui** :  $IC_{95\%} = [0,209 ; 0,437]$  → conditions de validité :  $nf = 21 \geq 5$  et  $n(1-f)$

#### IV.2.5. Demande d'un antibiogramme avant toute prescription

Sur les 65 prescripteurs, 50 effectuent un antibiogramme avant chaque prescription de fluoroquinolones tandis que 4 n'en font pas, et 11 en demandent « parfois ».

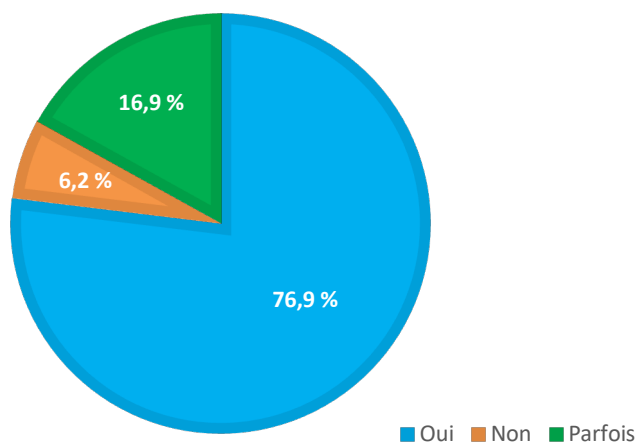


Figure 11 : Répartition des prescripteurs demandant un antibiogramme avant toute prescription

**Oui** :  $IC_{95\%} = [0,666 ; 0,872]$  → conditions de validité :  $nf = 50 \geq 5$  et  $n(1-f) = 15 \geq 5$

**Parfois** :  $IC_{95\%} = [0,078 ; 0,260]$  → conditions de validité :  $nf = 11 \geq 5$  et  $n(1-f) = 54 \geq 5$

**Non** : conditions de validité :  $nf = 4 < 5$  et  $n(1-f) = 61 \geq 5$  → on ne peut pas valider cet intervalle de confiance

Les 11 prescripteurs ayant répondu « parfois » ont donné des justifications :

- Uniquement lors de colonisation pyocyanique lors de bronchiectasie
- L'antibiogramme est demandé selon le site lorsque la documentation microbiologique est possible
- Antibiogramme systématique sauf pour une prostatite chez un patient à risque de complication n'ayant pas été traité par une fluoroquinolone dans les 6 derniers mois
- Orchi-épididymite et sepsis d'origine digestive
- Prescription sans documentation pour certaines infections (infections respiratoires)
- Pas d'antibiogramme dans les infections pulmonaires si pas de liquide broncho-alvéolaire
- Seulement avec les examens cytbactériologiques des urines
- Prescription systématique d'antibiogramme avant le traitement mais pas d'attente des résultats lors d'une PAC grave
- Pas d'antibiogramme pour pyélonéphrite non compliquée mais quand le patient rentre avec une fluoroquinolone, il doit rappeler sous 48h pour évaluer le traitement
- Pas d'antibiogramme quand c'est un traitement de prévention
- Prescription de CIFLOX® uniquement pour traiter le *Pseudomonas* chez les patients avec la mucoviscidose et OFLOCET® dans les infections ostéoarticulaires sinon pas de prescription
- Pas de prélèvement pour sinusite ou pneumopathie



#### IV.2.6. Les patients pour lesquels des précautions sont prises

Au total, 58 prescripteurs sur les 65 interrogés prennent des précautions pour certains patients, soient 89,2 % des prescripteurs ( $IC_{95\%} = [0,816 ; 0,967]$ ).

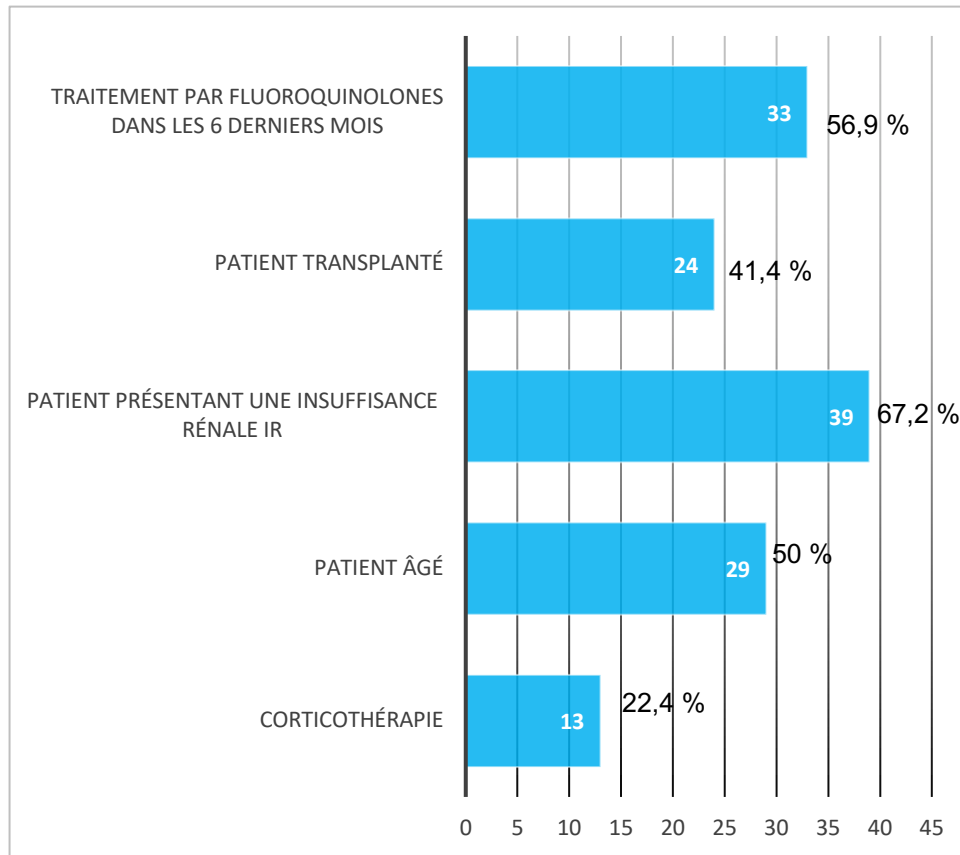


Figure 12 : Répartition des types de patients pour lesquels des précautions ont été prises

**Traitement par fluoroquinolones dans les 6 derniers mois : 56,9 %** ( $IC_{95\%} = [0,441 ; 0,696]$ )  
→ conditions de validité :  $nf = 33 \geq 5$  et  $n(1-f) = 25 \geq 5$

**Traitement simultané par corticoïdes : 22,4 %** ( $IC_{95\%} = [0,116 ; 0,331]$ ) → conditions de validité :  
 $nf = 13 \geq 5$  et  $n(1-f) = 45 \geq 5$

**Patients âgées (>65ans) : 50 %** ( $IC_{95\%} = [0,371 ; 0,628]$ ) → conditions de validité :  $nf = 29 \geq 5$  et  $n(1-f) = 29 \geq 5$

**Patients présentant une insuffisance rénale IR : 67,2 %** ( $IC_{95\%} = [0,551 ; 0,793]$ ) → conditions de validité :  $nf = 39 \geq 5$  et  $n(1-f) = 19 \geq 5$

**Patients transplantés : 41,4 %** ( $IC_{95\%} = [0,287 ; 0,540]$ ) → conditions de validité :  $nf = 24 \geq 5$  et  $n(1-f) = 34 \geq 5$

Parmi ces prescripteurs, certains prennent des précautions supplémentaires pour d'autres patients :

- Patients ayant des antécédents de tendinopathie (n=9) dont certaines liées à une prise de fluoroquinolone (n=2)
- Patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie (n=4)

- Patients ayant un antécédent d'anévrisme de l'aorte (n=1)
- Photosensibilité : conseils de photoprotection (n=1)
- Population pédiatrique (n=1)
- Bactéries multirésistantes (n=1)
- Utilisation en bithérapie avec d'autres collyres antibiotiques pour limiter les résistances (n=1)

#### IV.2.7. Connaissance des recommandations de 2023

Parmi les 65 prescripteurs, 22 connaissaient les recommandations de l'ANSM de mai 2023, tandis que 43 les ignoraient.

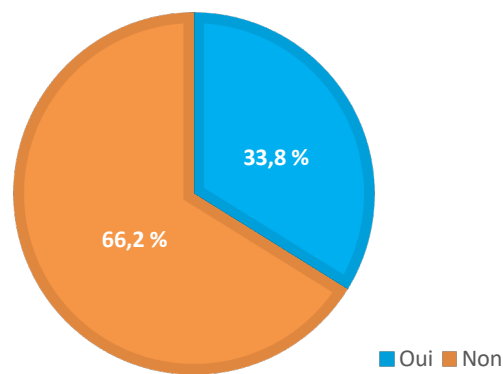


Figure 13 : Répartition des prescripteurs connaissant les recommandations de l'ANSM de 2023

**Oui** :  $IC_{95\%} = [0,223 ; 0,453]$  → conditions de validité :  $nf = 22 \geq 5$  et  $n(1-f) = 43 \geq 5$

**Non** :  $IC_{95\%} = [0,546 ; 0,776]$  → conditions de validité :  $nf = 43 \geq 5$  et  $n(1-f) = 22 \geq 5$

Sur les 22 réponses « OUI », 14 ont précisé les adaptations qu'ils avaient faites ou non à la suite des recommandations :

- Pas d'adaptations particulières (n=2)
- Choix d'une fluoroquinolone en dernier recours en cas d'absence d'alternative thérapeutique (rationalisation des prescriptions) (n=2)
- Diminution des prescriptions (n=3)
- Peu de prescription de base et prise de précaution le cas échéant (n=4)
- Prise des précautions lors de la mise en route du traitement (n=1)
- Davantage d'explications fournies aux patients (n=2)

#### IV.2.8. Émergence de résistances

Parmi les 64 prescripteurs ayant répondu à cette question, 31 ont remarqué l'émergence de résistances, 14 n'en remarquent pas et 20 ne savent pas.

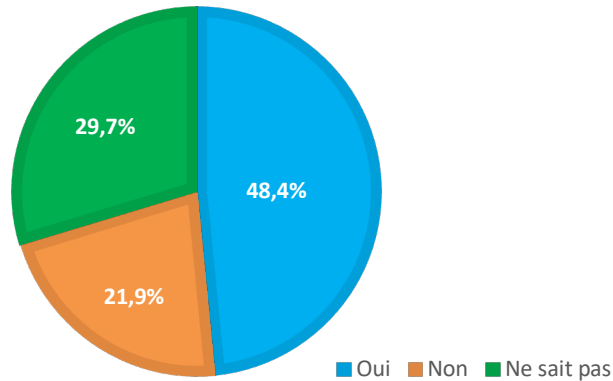


Figure 14 : Répartition des prescripteurs ayant remarqué l'émergence de résistances

**Oui** :  $IC_{95\%} = [0,361 ; 0,606]$  → conditions de validité :  $nf = 31 \geq 5$  et  $n(1-f) = 33 \geq 5$

**Non** :  $IC_{95\%} = [0,117 ; 0,320]$  → conditions de validité :  $nf = 14 \geq 5$  et  $n(1-f) = 50 \geq 5$

**Ne sais pas** :  $IC_{95\%} = [0,185 ; 0,408]$  → conditions de validité :  $nf = 20 \geq 5$  et  $n(1-f) = 44 \geq 5$

#### IV.3. Données des médecins généralistes libéraux

##### IV.3.1. Antibiotiques les plus prescrits en ville

Sur les 17 médecins généralistes ayant répondu au questionnaire, 9 ont déclaré prescrire le plus souvent de la ciprofloxacine, 13 de l'ofloxacine et 7 de la lévofloxacine.

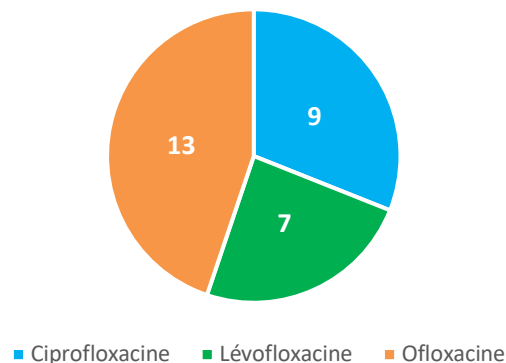


Figure 15 : Répartition des fluoroquinolones prescrites le plus souvent par les médecins généralistes en ville

**Ciprofloxacine** : **52,9%** ( $IC_{95\%} = [0,292 ; 0,766]$  → conditions de validité :  $nf = 9 \geq 5$  et  $n(1-f) = 8 \geq 5$ )

**Ofloxacine** : **81,2%** ( $nf = 13 \geq 5$  et  $n(1-f) = 4 > 5$  → on ne peut pas valider d'intervalle de confiance)

**Lévofloxacine** : **41,1%** ( $IC_{95\%} = [0,177 ; 0,645]$  → conditions de validité :  $nf = 7 \geq 5$  et  $n(1-f) = 9 \geq 5$ )

### IV.3.2. Indications des traitements

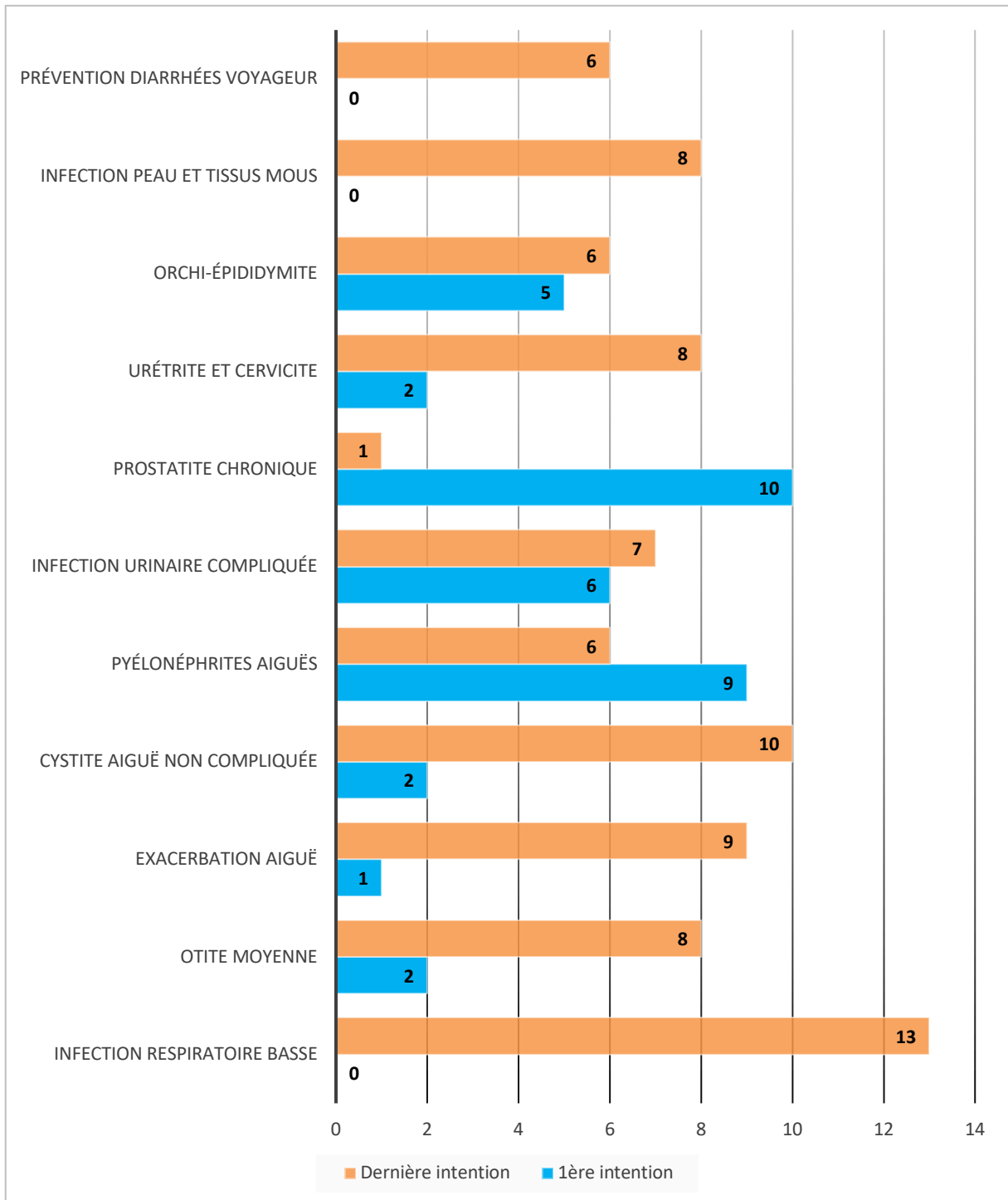


Figure 16 : Répartition des différentes indications de traitement en vill

Tableau 4 : Répartition en pourcentage des indications de prescription en ville

	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>Dernière intention</b>
<b>Infection des voies respiratoires basses</b>	<b>0 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 0 < 5$ et $n(1-f) = 0 < 5$ )	<b>76,4 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 13 > 5$ et $n(1-f) = 4 < 5$ )
<b>Otite moyenne chronique purulente</b>	<b>11,8 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 2 < 5$ et $n(1-f) = 15 > 5$ )	<b>47,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,233 ; 0,707]$ → conditions de validité : $nf = 8 > 5$ et $n(1-f) = 9 > 5$ )
<b>Exacerbation aiguë de sinusite chronique</b>	<b>5,8 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 1 < 5$ et $n(1-f) = 16 > 5$ )	<b>52,9 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,292 ; 0,766]$ → conditions de validité : $nf = 9 > 5$ et $n(1-f) = 8 > 5$ )
<b>Cystite aiguë non compliquée</b>	<b>11,8 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 2 < 5$ et $n(1-f) = 15 > 5$ )	<b>58,8 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,354 ; 0,822]$ → conditions de validité : $nf = 10 > 5$ et $n(1-f) = 7 > 5$ )
<b>Pyélonéphrite aiguë</b>	<b>52,9 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,292 ; 0,766]$ → conditions de validité : $nf = 9 > 5$ et $n(1-f) = 8 > 5$ )	<b>35,3 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,125 ; 0,580]$ → conditions de validité : $nf = 6 > 5$ et $n(1-f) = 11 > 5$ )
<b>Infection urinaire compliquée</b>	<b>35,3 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,125 ; 0,580]$ → conditions de validité : $nf = 6 > 5$ et $n(1-f) = 11 > 5$ )	<b>41,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,177 ; 0,645]$ → conditions de validité : $nf = 7 > 5$ et $n(1-f) = 10 > 5$ )
<b>Prostatite bactérienne</b>	<b>58,8 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,354 ; 0,822]$ → conditions de validité : $nf = 10 > 5$ et $n(1-f) = 7 > 5$ )	<b>5,8 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 1 < 5$ et $n(1-f) = 16 > 5$ )
<b>Urétrite et cervicite gonococcique</b>	<b>11,8 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 2 < 5$ et $n(1-f) = 15 > 5$ )	<b>47,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,233 ; 0,707]$ → conditions de validité : $nf = 8 > 5$ et $n(1-f) = 9 > 5$ )
<b>Orchi-épididymite gonococcique</b>	<b>29,4 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,077 ; 0,510]$ → conditions de validité : $nf = 5 = 5$ et $n(1-f) = 5 = 5$ )	<b>35,3 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,125 ; 0,580]$ → conditions de validité : $nf = 6 > 5$ et $n(1-f) = 11 > 5$ )

<b>Infection compliquée de la peau et des tissus mous</b>	<b>0 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 0 < 5$ et $n(1-f) = 0 < 5$ )	<b>47,1 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,233 ; 0,707]$ → conditions de validité : $nf = 8 > 5$ et $n(1-f) = 9 > 5$ )
<b>Prévention Diarrhée du voyageur</b>	<b>0 %</b> (on ne peut pas valider d'intervalle de confiance → conditions de validité : $nf = 0 < 5$ et $n(1-f) = 0 < 5$ )	<b>35,3 %</b> ( $IC_{95\%} = [0,125 ; 0,580]$ → conditions de validité : $nf = 6 > 5$ et $n(1-f) = 11 > 5$ )

### IV.3.3. Prescripteurs prévenus lorsqu'un patient présente des EI

16 médecins ont répondu à cet item : 8 sont prévenus systématiquement lorsqu'un patient présente un EI et 8 ne le sont pas.

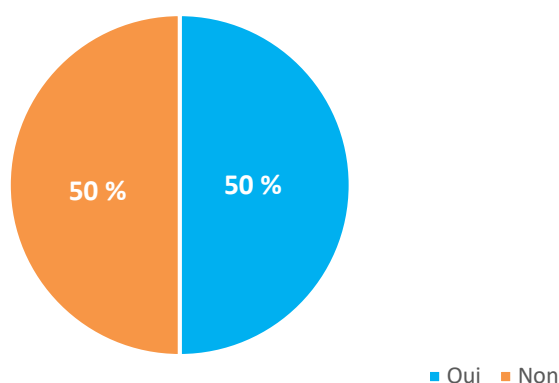


Figure 17 : Répartition des médecins généralistes prévenus lorsqu'un patient présente un ou des EI

**Oui** :  $IC_{95\%} = [0,428 ; 0,905]$  → conditions de validité :  $nf = 10 \geq 5$  et  $n(1-f) = 5 \geq 5$

**Non** :  $IC_{95\%} = [0,094 ; 0,571]$  → conditions de validité :  $nf = 5 \geq 5$  et  $n(1-f) = 10 \geq 5$

#### IV.3.4. Patients pour lesquels des précautions sont prises

Parmi les 17 médecins ayant répondu, 14 prennent des précautions avec les personnes âgées, 14 avec les patients IR, 8 avec les patients transplantés et 7 avec les patients sous corticothérapie.

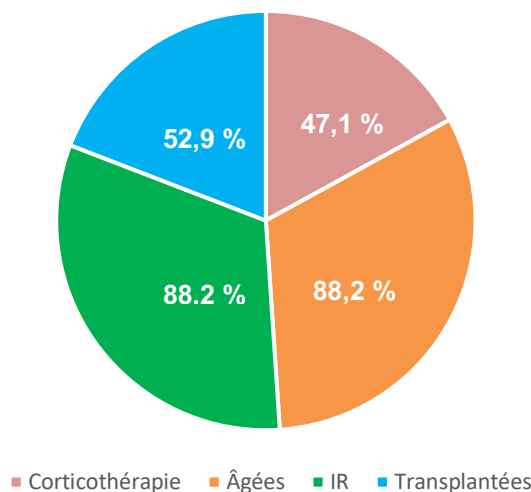


Figure 18 : Répartition des types de patients pour lesquels des précautions ont été prises

**Traitement simultané par corticoïdes** :  $IC_{95\%} = [0,233 ; 0,707]$  → conditions de validité :  $nf = 8 \geq 5$  et  $n(1-f) = 9 \geq 5$

**Patients âgés (>65ans)** : conditions de validité :  $nf = 15 \geq 5$  et  $n(1-f) = 2 \geq 5$  → on ne peut pas valider d'intervalle de confiance

**Patients IR** : conditions de validité :  $nf = 15 \geq 5$  et  $n(1-f) = 2 \geq 5$  → on ne peut pas valider d'intervalle de confiance

**Patients transplantés** : 52,9% :  $IC_{95\%} = [0,292 ; 0,766]$  → conditions de validité :  $nf = 9 \geq 5$  et  $n(1-f) = 8 \geq 5$

#### IV.3.5. Demande d'un antibiogramme avant toute prescription

Tous les médecins répondants demandent un antibiogramme avant chaque prescription.

### IV.3.6. Connaissance des recommandations de 2023

Parmi les 17 médecins, 10 ont pris connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023.

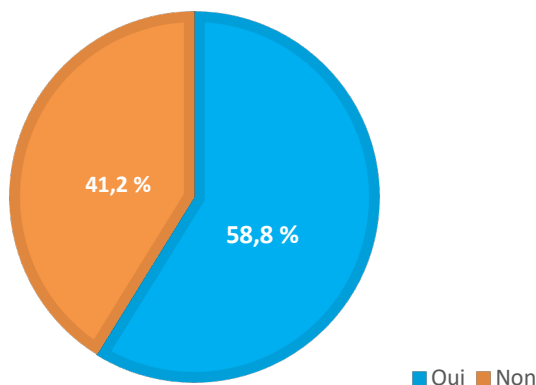


Figure 19 : Répartition des médecins généralistes connaissant les recommandations de l'ANSM de 2023

**Oui** :  $IC_{95\%} = [0,387 ; 0,862]$  → conditions de validité :  $nf = 10 \geq 5$  et  $n(1-f) = 6 \geq 5$

**Non** :  $IC_{95\%} = [0,177 ; 0,645]$  → conditions de validité :  $nf = 6 \geq 5$  et  $n(1-f) = 10 \geq 5$

### IV.3.7. Émergence de résistances

Sur les 17 médecins généralistes répondants, 4 ont remarqué l'émergence de résistance, 5 n'ont pas remarqué cette émergence et 8 ne savent pas.

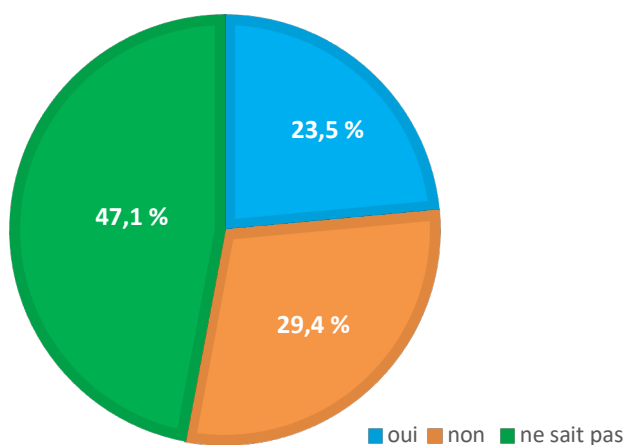


Figure 20 : Répartition des médecins généralistes ayant notion de l'émergence de résistances

**Oui** : conditions de validité :  $nf = 4 < 5$  et  $n(1-f) = 12 \geq 5$  → on ne peut pas valider d'intervalle de confiance

**Non** :  $IC_{95\%} = [0,077 ; 0,510]$  → conditions de validité :  $nf = 5 \geq 5$  et  $n(1-f) = 11 \geq 5$

**Ne sait pas** :  $IC_{95\%} = [0,233 ; 0,707]$  → conditions de validité :  $nf = 8 \geq 5$  et  $n(1-f) = 9 \geq 5$



## IV.4. Données des patients

### IV.4.1. Connaissance des raisons de la prescription

Parmi les 35 patients interrogés, 32 connaissaient les raisons de leur prescription et 3 ne les connaissaient pas.

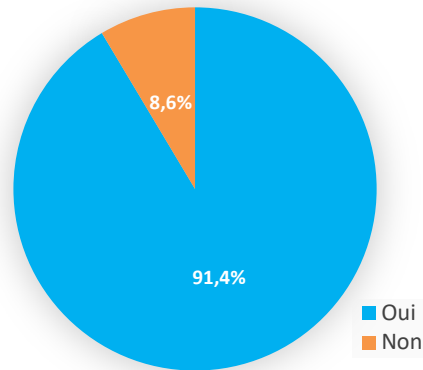


Figure 21 : Répartition des patients qui connaissent ou non la raison de leur prescription

**Oui** : conditions de validité :  $nf = 32 \geq 5$  et  $n(1-f) = 3 < 5 \rightarrow$  on ne peut pas valider d'intervalle de confiance

**Non** : conditions de validité :  $nf = 3 < 5$  et  $n(1-f) = 32 \geq 5 \rightarrow$  on ne peut pas valider d'intervalle de confiance

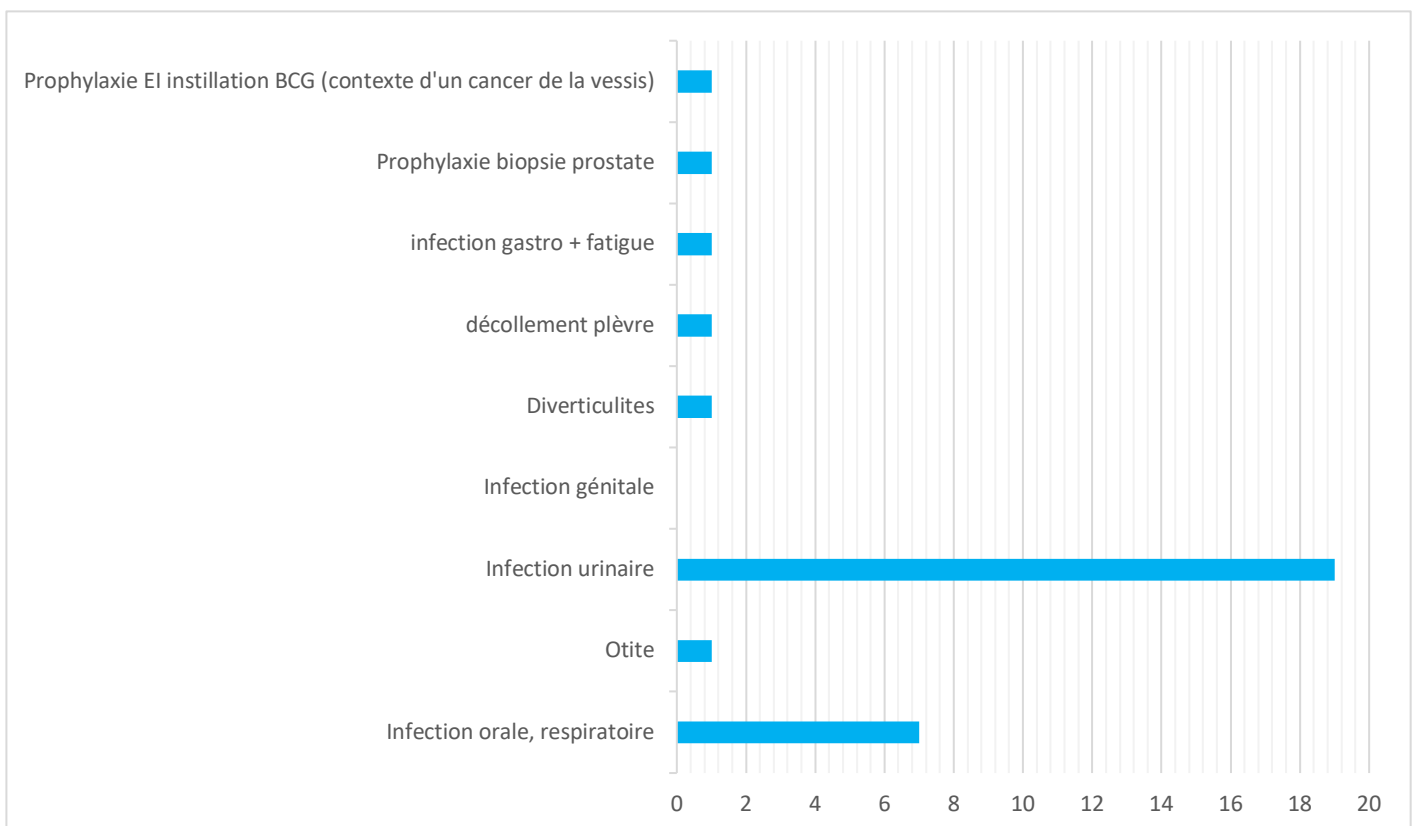


Figure 22 : Répartition des différentes indications de traitements chez les patients

#### IV.4.2. Connaissance des effets indésirables

Sur les 35 patients interrogés, 12 savaient que l'antibiotique peut provoquer des EI tandis que 23 ne le savaient pas.

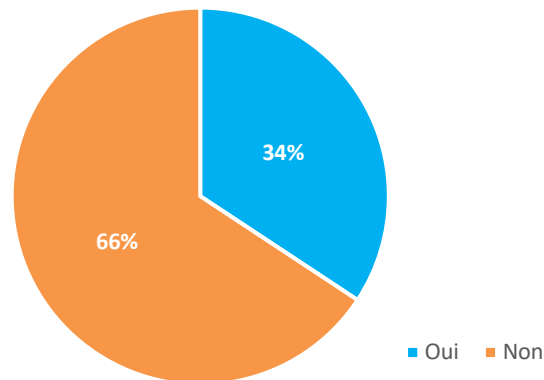


Figure 23 : Répartition des patients sur leur(s) connaissance(s) ou non des EI

**Oui** :  $IC_{95\%} = [0,185 ; 0,500]$  : conditions de validité :  $nf = 12 \geq 5$  et  $n(1-f) = 23 \geq 5$

**Non** :  $IC_{95\%} = [0,499 ; 0,814]$  : conditions de validité :  $nf = 23 \geq 5$  et  $n(1-f) = 12 \geq 5$

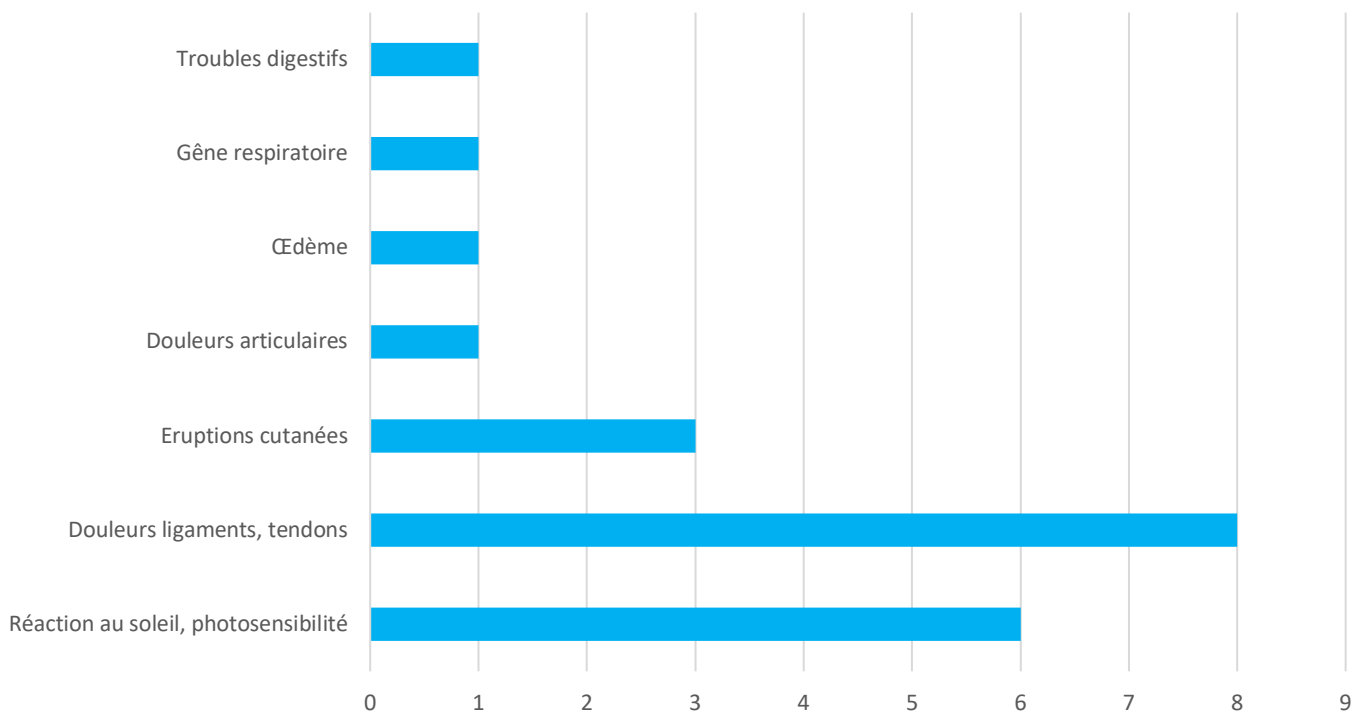


Figure 24 : Répartition des EI cités par les 12 patients connaissant leur existence

#### IV.4.3. Signalement des effets indésirables

Sur les 35 patients, 21 ne savaient pas comment signaler un EI tandis que 14 le savaient, en appelant le médecin ou le pharmacien.

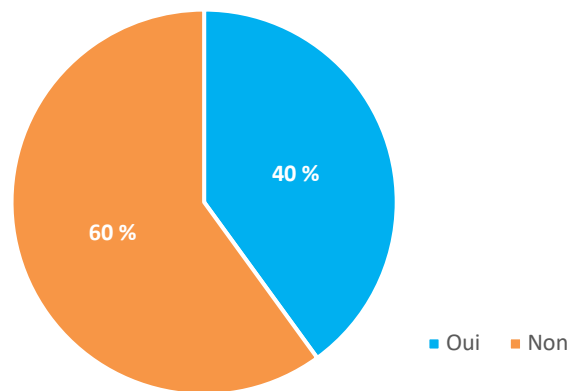


Figure 25 : Répartition des patients sachant ou non signaler un EI

**Oui** :  $IC_{95\%} = [ 0,199 ; 0,527 ]$  : conditions de validité :  $nf = 12 \geq 5$  et  $n(1-f) = 21 \geq 5$

**Non** :  $IC_{95\%} = [ 0,472 ; 0,800 ]$  : conditions de validité :  $nf = 21 \geq 5$  et  $n(1-f) = 12 \geq 5$

## V. Analyse croisée des résultats

### V.1. Objectif principal

#### V.1.1. Détermination des indications recommandées et non recommandées

D'après les RCP des fluoroquinolones et les recommandations de l'ANSM de mai 2023, les réponses des prescripteurs au questionnaire qui leur a été transmis peuvent être catégorisées en « indication recommandée » et « indication non recommandée ». Dans la plupart des indications, il est recommandé de prescrire des fluoroquinolones en dernière intention seulement.

Tableau 5 : Classification des indications recommandées

	Première intention	Dernière intention
Infections des voies respiratoires basses (type pneumonie)		<b>x</b>
Otite moyenne purulente chronique		<b>x</b>
Exacerbation aiguë des sinusites chroniques		<b>x</b>
Pyélonéphrite aiguë	<b>x</b>	<b>x</b>
Infection urinaire compliquée	<b>x</b>	<b>x</b>
Prostatite bactérienne	<b>x</b>	<b>x</b>
Cervicite et urétrite gonococcique		<b>x</b>
Orchi-épididymite gonococcique		<b>x</b>
Infection compliquée de la peau et des tissus mous		<b>x</b>
Infection dentaire		<b>x</b>
Infection ostéoarticulaire		<b>x</b>
Diarrhée fébrile aiguë		<b>x</b>
Méningite à bactérie Gram négatif chez les nourrissons		<b>x (25)</b>
Infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez des patients atteint de mucoviscidose	<b>x (CIFLOX®)</b>	
Bithérapie avec métronidazole dans infection des voies biliaires ou diverticulites		<b>x (26)</b>
Traitement d'une PAC grave		<b>x (27)</b>
Prévention secondaire lors d'une infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA)		<b>x (28)</b>
Antibioprophylaxie des EI d'une instillation vésicale de BCG dans la prise en charge d'un cancer de la vessie	<b>x (29)</b>	

### V.1.2. Comparaison des prescriptions dans des indications recommandées versus non recommandées chez tous les prescripteurs interrogés (Ville + CHU).

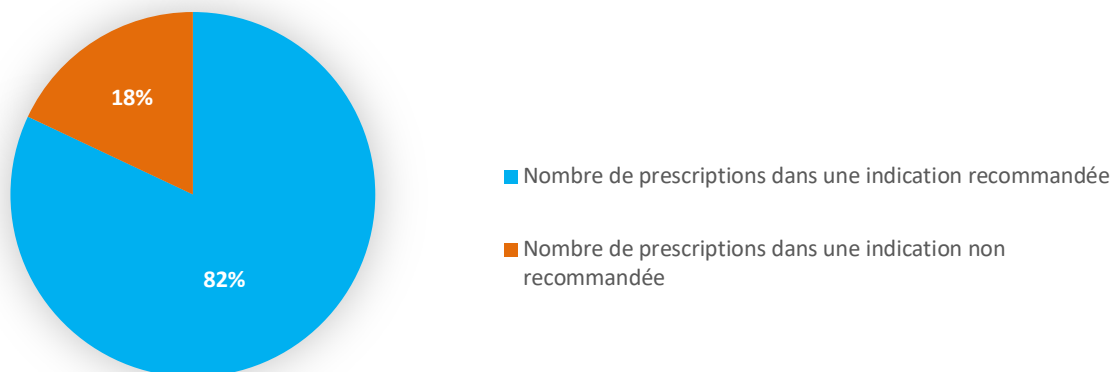


Figure 26 : Répartition des prescriptions en fonction de leurs indications recommandées ou non

En moyenne, pour 82 prescripteurs interrogés, nous observons 5,78 prescriptions de fluoroquinolones dans des indications recommandées (écart-type = 4,33 ; IC<sub>95%</sub> = [4,84 ; 6,72])

Concernant les prescriptions dans des indications non recommandées, on en observe en moyenne 1,27 (écart-type = 1,23 ; IC<sub>95%</sub> = [1,00 ; 1,53]).

En utilisant le test de l'écart-réduit, on obtient un paramètre  $Z_c = 9,07$  ( $Z_c > Z_\alpha (1,96)$ ).

On peut donc conclure que, pour tous les prescripteurs interrogés, la moyenne des prescriptions dans une indication recommandée est significativement supérieure que celle des prescriptions dans une indication non recommandée, dans 95% des cas.

On constate qu'en ville, par le biais du questionnaire « patient », 59,4 % des prescriptions concernent la sphère urinaire (cystite aiguë non compliquée, infection urinaire compliquée, prostatite bactérienne et pyélonéphrite aiguë).

Pour 82 prescripteurs, en moyenne 2,56 prescrivent les fluoroquinolones dans des indications dans la sphère urinaire (écart-type = 1,54), soient 36,3 % des prescriptions (IC<sub>95%</sub> = [32,3 % ; 40,2 %])

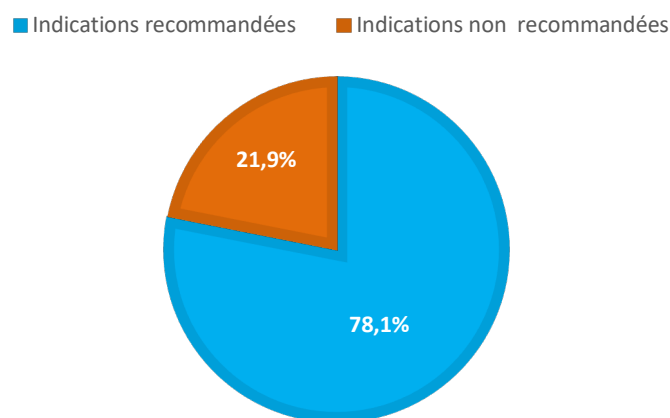


Figure 27 : Répartition des prescriptions dans des indications recommandées dans la sphère urinaire

Parmi ces 210 prescriptions dans des indications de la sphère urinaire, 78,1 % respectent les recommandations.

D'après le test Z de l'écart-réduit, les prescriptions dans des indications recommandées de la sphère urinaire sont significativement supérieures à 95 % que celles dans des indications non recommandées. ( $Z_c = 11,52 > Z_\alpha = 1,96$ ).

D'après le test Z de l'écart réduit, la proportion des prescriptions dans la sphère urinaire issue du questionnaire « patient » est significativement supérieure à la proportion des prescriptions dans la sphère urinaire issue du questionnaire « médecin », tout lieu d'exercice confondu ( $Z_c = 2,13 > Z_\alpha = 1,96$ )

En revanche, d'après ce même test, la proportion des prescriptions dans la sphère urinaire issue du questionnaire « patient » ne semble pas différente de la proportion des prescriptions dans la sphère urinaire issue du questionnaire « médecin » de ville ( $Z_c = 1,11 > Z_\alpha = 1,96$ ).

### V.1.3. Comparaison des prescriptions en fonction du lieu d'exercice

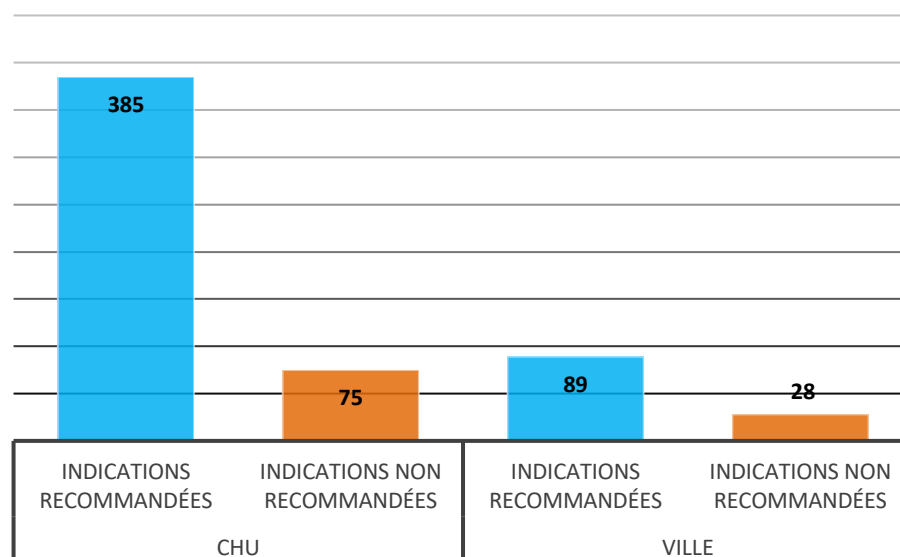


Figure 28 : Répartition des prescriptions en fonction du lieu d'exercice

En moyenne, 5,92 (écart type = 4,48) des prescriptions du CHU sont dans les indications recommandées (écart type = 4,48) tandis que 5,23 des prescriptions de ville dans des indications recommandées (écart-type = 3,11)

D'après le test du Chi2 d'indépendance, on obtient  $p\text{-value} = 0,074 > 0,05$ , on ne peut donc pas conclure sur une association significative à 95% entre le lieu d'exercice et le fait de prescrire les fluoroquinolones dans les recommandations.

### V.1.4. Comparaison des prescriptions en fonction de la demande d'un antibiogramme

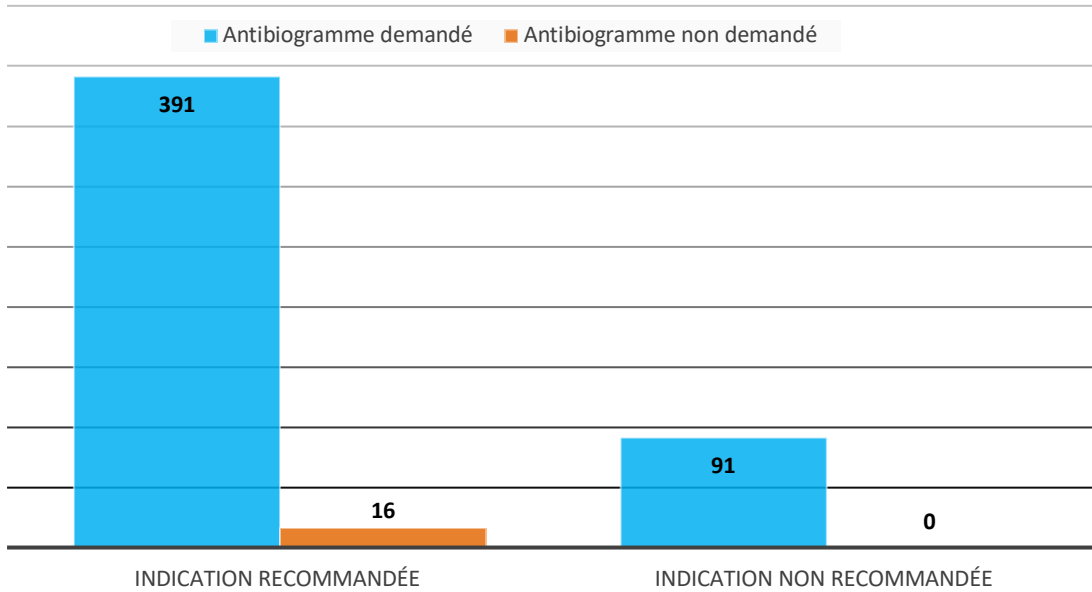


Figure 29 : Répartition croisée entre les indications et la prescription d'un antibiogramme

On compte 81,1 % demandes d'antibiogramme pour des prescriptions dans indications recommandées.

D'après le test exact de Fisher, on ne semble pas pouvoir prouver qu'il y ait une association significative entre le fait d'effectuer ou non un antibiogramme et de prescrire une fluoroquinolone dans une indication recommandée ou non ( $p\text{-value} = 0,052 > 0,05$ ).

Parmi les 11 prescripteurs du CHU qui ont coché l'item « parfois » à cette question, en moyenne 6,636 (écart-type = 5,162) prescrivent en indication recommandée, tandis que 0,636 (écart type = 1,027), ne prescrivent pas en indication recommandée.

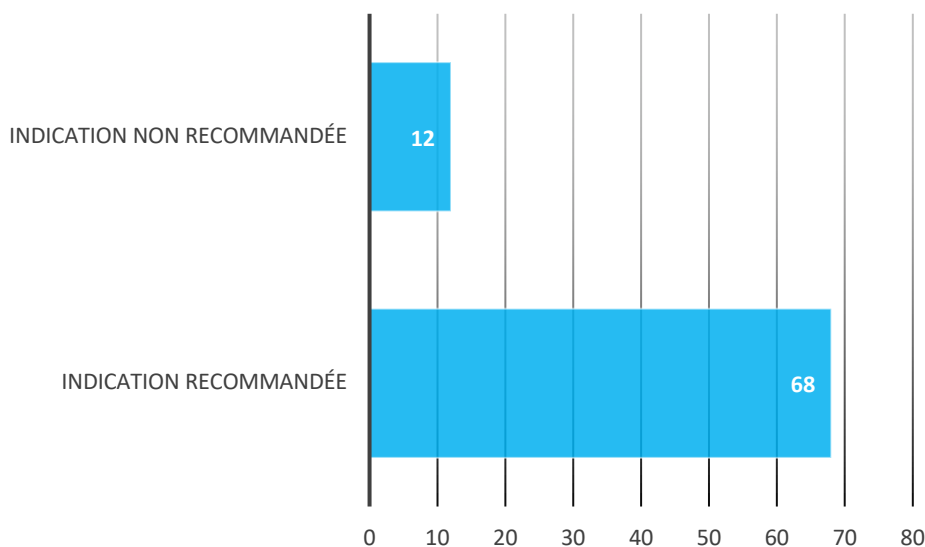


Figure 30 : Répartition des indications chez les prescripteurs ayant coché l'item "Parfois"

On ne peut pas faire de conclusion sur la significativité des résultats car notre échantillon est trop faible et nos variances sont différentes.

Les justifications données par ces 11 prescripteurs correspondent toutes aux recommandations de l'ANSM (cf. section IV.2.5).

#### V.1.5. Comparaison croisée des proportions de prescripteurs ayant pris connaissance des recommandations de l'ANSM en 2023 et ceux prescrivant dans des indications recommandées

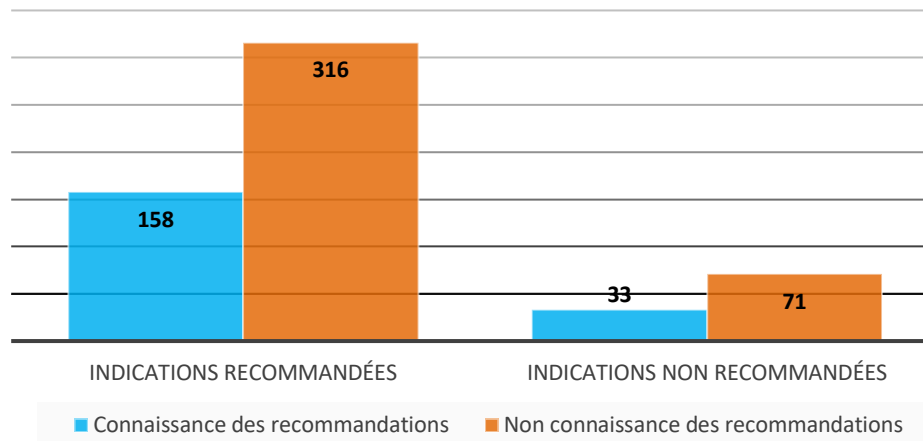


Figure 31 : Répartition croisée des indications recommandées et de la connaissance des recommandations de 2023

On constate que, parmi les 32 prescripteurs ayant pris connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023, on retrouve, en moyenne, 4,94 prescriptions dans les recommandations (écart-type = 4,23).

D'après le test du Chi2 d'indépendance, on obtient  $p\text{-value} = 0,75 > 0,05$ , on ne peut donc pas conclure sur une association significative à 95 % entre la connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023 et le fait de prescrire les fluoroquinolones dans les recommandations.



### V.1.6. Comparaison des prescripteurs ayant pris connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023 en fonction de leur lieu d'exercice

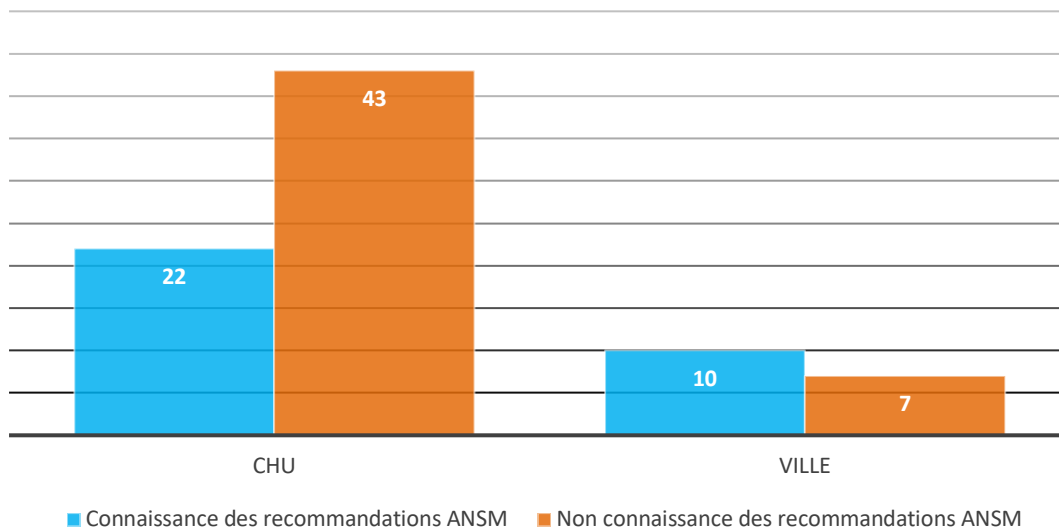


Figure 32 : Répartition des prescripteurs ayant pris connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023 en fonction de leur lieu d'exercice

D'après le test de Chi2 d'indépendance, on retrouve une  $p$ -value de  $0,109 > 0,05$ . On ne peut donc pas conclure sur une association significative à 95 % entre le lieu d'exercice et la connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023.

### V.1.7. Comparaison croisée des prescripteurs prenant des précautions avec certains patients et ceux ayant pris connaissance de recommandations de l'ANSM de 2023

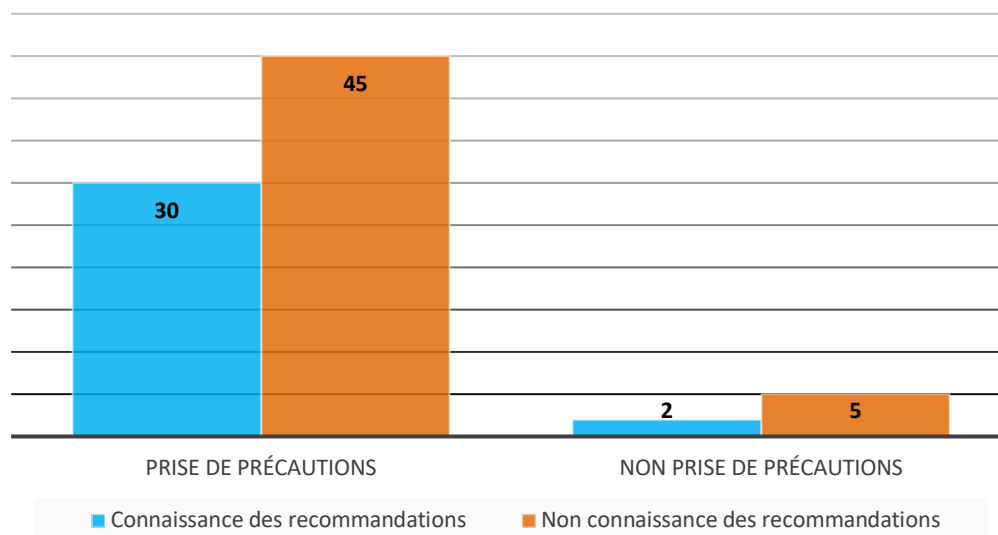


Figure 33 : Répartition croisée entre les prescripteurs prenant des précautions lors des prescriptions et ceux ayant connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023

On constate que sur les 75 prescripteurs prenant certaines précautions avant de prescrire des fluoroquinolones, 40 % avaient connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023 (IC<sub>95%</sub> = [28,9 % ; 51,1 %]). Parmi ces 40 % de prescripteurs, on retrouve une moyenne de 4,8 prescriptions dans des indications recommandées (écart-type = 4,07).

Parmi les 7 prescripteurs ne prenant pas de précautions avant toute prescription, 71,4 % ne connaissaient pas les recommandations de l'ANSM de 2023 (IC<sub>95%</sub> = [28,9 % ; 51,1 %]). Parmi ces 71,4%, on retrouve 0,6 prescriptions en moyenne ne correspondant pas aux recommandations (écart-type = 0,54).

D'après le test exact de Fisher, on ne peut pas conclure sur une association significative entre la prise de précautions avant toute prescription et la connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023. (*p-value* = 0,70 > 0,05).

D'après ce même test, on ne peut pas conclure sur une association significative entre la prise de précautions en connaissant les recommandations et la prescription dans des indications recommandées et la non prise de précautions en ne connaissant pas les recommandations et la prescription dans des indications non recommandées (*p-value* = 0,31 > 0,05).

#### V.1.8. Comparaison des prescripteurs ayant remarqué l'émergence de résistances en fonction des prescriptions dans des indications recommandées

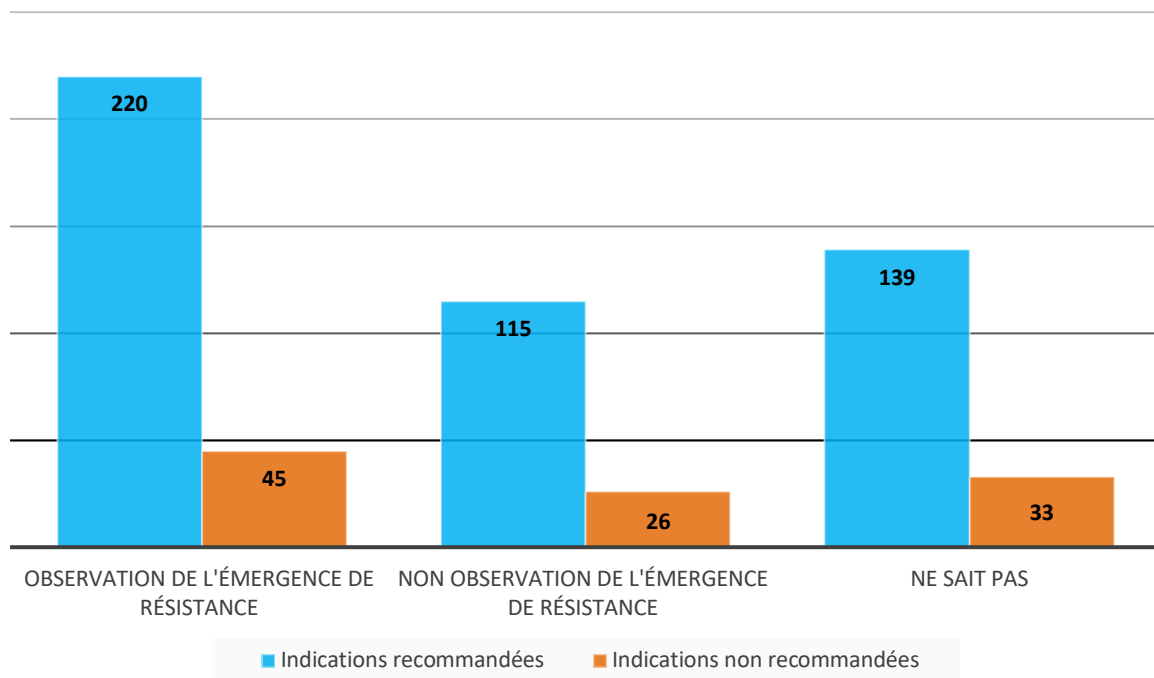


Figure 34 : Répartition des prescriptions en fonction de l'observation de l'émergence de résistances

En moyenne, on observe qu'en moyenne, 6,28 prescriptions dans des indications recommandées proviennent de prescripteurs ayant remarqué l'émergence de résistance (écart-type = 4,25).

On observe, qu'en moyenne, 1,37 des prescriptions dans des **indications non recommandées** proviennent des prescripteurs n'ayant pas observé d'émergence de résistance (écart-type = 1,21).

Enfin, en moyenne, on trouve 5,15, en moyenne, de prescriptions dans des indications recommandées proviennent de prescripteurs ne savants pas si des résistances sont apparues ou non (écart-type = 4,12).

Cependant, d'après le test de Chi2 d'indépendance, on retrouve une  $p$ -value de 0,83 > 0,05. On ne peut donc pas conclure sur une association significative à 95% entre l'observation de résistance et la prescription dans des indications recommandées.

### V.1.9. Comparaison des prescripteurs ayant remarqué l'émergence de résistances en fonction du lieu d'exercice.

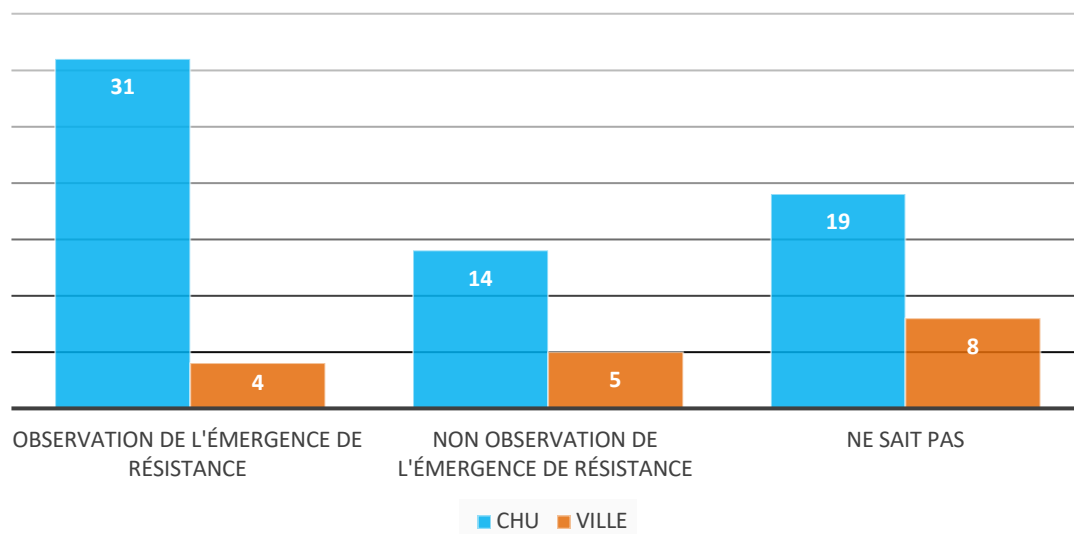


Figure 35 : Répartition des prescripteurs ayant observé l'émergence de résistance en fonction du lieu d'exercice

D'après le test exact de Fisher, on ne semble pas pouvoir prouver qu'il y a une association significative entre les prescripteurs ayant observé l'émergence de résistance et leur lieu d'exercice ( $p$ -value = 0,191 > 0,05).

## V.2. Objectifs secondaires

### V.2.1. Comparaison croisée entre la connaissance des effets indésirables et leur signalement

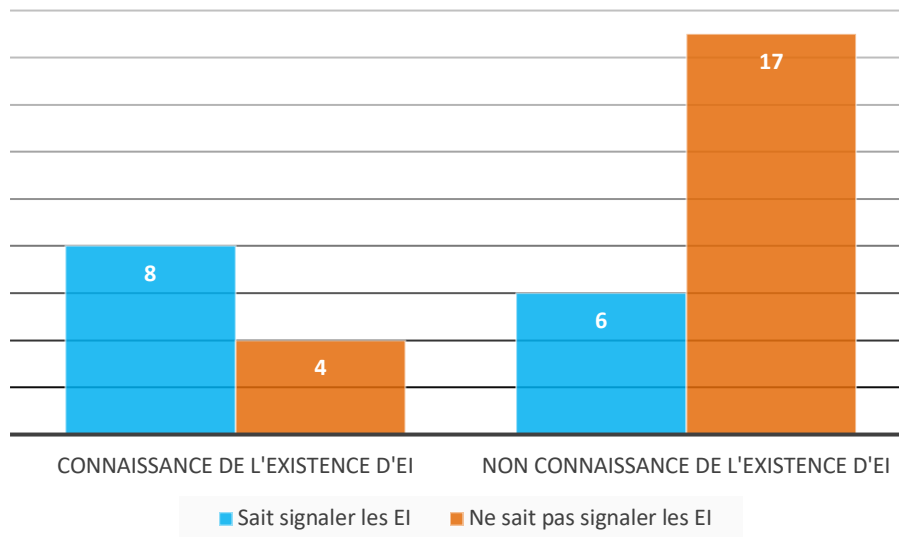


Figure 36 : Répartition croisée des patients connaissant l'existence d'EI et sachant les signaler

On constate que 66,7 % des patients connaissant l'existence d'EI liés aux fluoroquinolones savent les signaler en appelant leur médecin ou leur pharmacien ( $IC_{95\%} = [0,399 ; 0,933]$ ).

D'après le test exact de Fisher, il existe une association significative entre la connaissance de l'existence d'EI liés aux fluoroquinolones et le fait de savoir les signaler ( $p\text{-value} = 0,031 < 0,050$ ).

On remarque que la majorité des EI connus par les patients concernent les tendinopathie (38,1 % des effets cités) et la photosensibilité (28,6 % des effets cités).

### V.2.2. Comparaison croisée entre la connaissance de l'existence d'EI par les patients et les prescripteurs prévenus ou non.

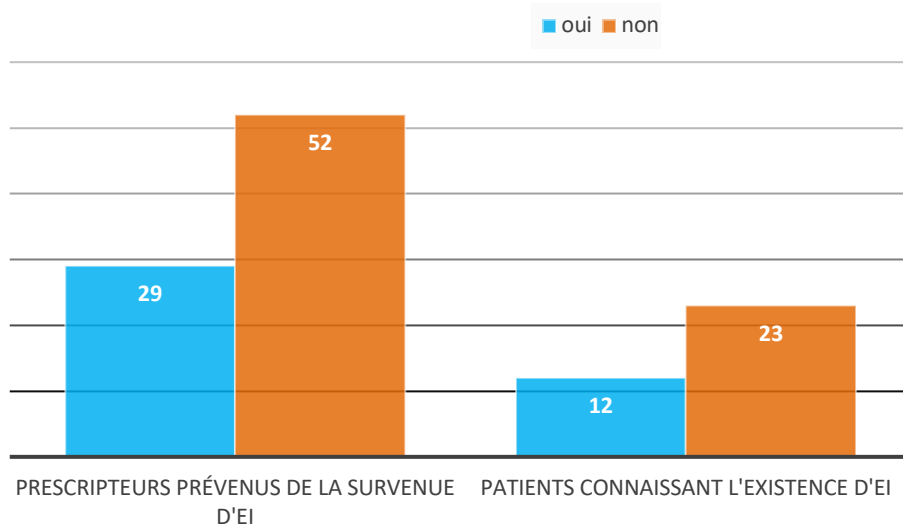


Figure 37 : Répartition des prescripteurs prévenus de la survenue d'EI et des patients connaissant l'existence d'EI

D'après le test Z de comparaison de proportion, la proportion de prescripteurs prévenus n'est pas significativement différente à 95 % de celle de patients connaissant l'existence d'EI ( $Z_c = 0,157 < 1,96$ ). On ne peut pas non plus conclure sur l'association relative entre ces deux variables ( $p\text{-value} = 0,875 > 0,05$ ).

De la même manière, la proportion de prescripteurs non prévenus n'est pas significativement différente à 95 % de celles des patients ne connaissant pas l'existence d'EI ( $Z_c = -0,157 > -1,96$ ). On ne peut pas non plus conclure sur une association significative entre ces deux variables ( $p\text{-value} = 0,875 > 0,05$ ).

### V.2.3. Comparaison croisée entre la connaissance d'EI des patients et la connaissance des recommandations de 2023 des prescripteurs

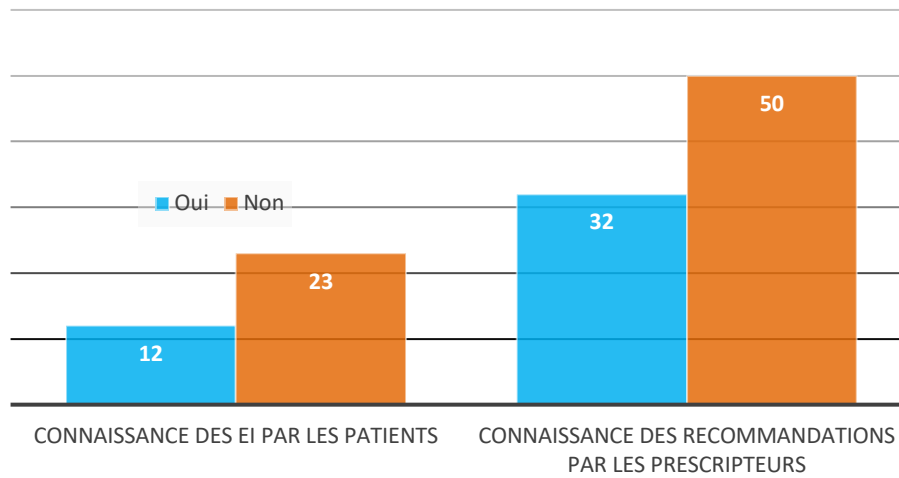


Figure 38 : Répartition croisée entre la connaissance des EI par les patients et la connaissance des recommandations de 2023 par les prescripteurs

D'après le test Z de comparaison de proportion, la proportion de patients connaissant des EI n'est pas significativement différente à 95 % de celle des prescripteurs connaissant les recommandations de l'ANSM de 2023 ( $Z_c = -0,484 > -1,960$ ). On ne peut pas non plus conclure sur l'association relative entre ces deux variables ( $p\text{-value} = 0,628 > 0,05$ ).

De la même manière, la proportion de patients connaissant des EI n'est pas significativement différente à 95 % de celle des prescripteurs connaissant les recommandations de l'ANSM de 2023 ( $Z_c = 0,484 < 1,96$ ). On ne peut pas non plus conclure sur une association significative entre ces deux variables ( $p\text{-value} = 0,628 > 0,05$ ).

### V.2.4. Comparaison croisée entre les prescripteurs prévenus et les patients sachant déclarer un EI.

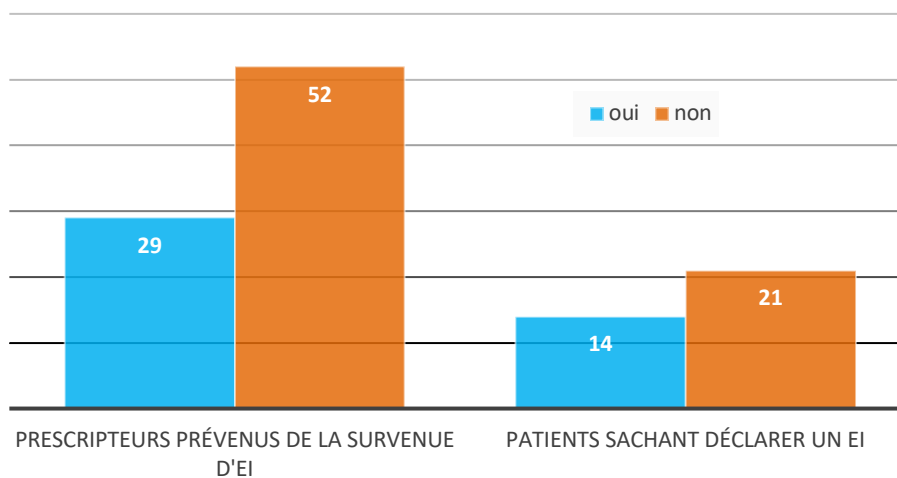


Figure 39 : Répartition des prescripteurs prévenus de la survenue d'EI et des patients sachant les déclarer

D'après le test Z de comparaison de proportion, la proportion de prescripteurs prévenus n'est pas significativement différente à 95 % de celle de patients sachant déclarer un EI ( $Z_c = -0,430 > -1,960$ ). On ne peut pas non plus conclure sur l'association relative entre ces deux variables ( $p\text{-value} = 0,667 > 0,05$ ).

De la même manière, la proportion de prescripteurs non prévenus n'est pas significativement différente à 95 % de celles des patients ne connaissant pas l'existence d'EI ( $Z_c = 0,430 > 1,96$ ). On ne peut pas non plus conclure sur une association significative entre ces deux variables ( $p\text{-value} = 0,667 > 0,05$ ).

## VI. Discussion

---

### VI.1. Validité de l'étude

La (sur)consommation d'antibiotiques corrélée à l'augmentation des résistances est un sujet mondial majeur dont toutes les instances sanitaires se sont saisies. Une étude récente publiée dans *The Lancet* décrivait qu'en 2021, 4,71 millions de décès étaient associés à la résistance bactérienne, dont 1,14 millions directement liés (30).

Le sujet de l'étude EP/FQ s'inscrit dans cette démarche, ce d'autant plus que la consommation des fluoroquinolones et leur mode de prescription représentent un sujet d'actualité. En effet, malgré les recommandations de restrictions des fluoroquinolones du CHMP en 2018, l'EMA a rapporté une constance dans les prescriptions à la suite de ces communiqués.

A ce jour, il y eu peu d'études quantitatives et qualitatives concernant les prescriptions de fluoroquinolones :

- Une enquête de 2010 sur les habitudes de prescriptions de fluoroquinolones a été menée dans la région Nord-Pas-de-Calais (31) ;
- En 2019, la thèse d'exercice en médecine générale de Béadoum M'BAÏTOLOUM présentait une étude observationnelle des prescriptions de fluoroquinolones en médecine générale dans la ville d'Amiens dans le but d'évaluer la connaissance des recommandations de prescriptions des médecins généralistes (32).

Les principaux résultats de ces études correspondent aux observations faites dans l'étude EP/FQ (cf. section VI.2). Notre étude permet d'avoir un premier aperçu des habitudes de prescription de fluoroquinolones dans l'ancienne région Limousin, depuis la mise à jour du dossier et la publication des recommandations par l'ANSM en 2023.

Cependant, le taux de réponse limite l'analyse. En effet, uniquement 65 prescripteurs du CHU ont répondu à l'enquête, ce qui représente un taux de réponse d'environ 6,5%. Chez les médecins généralistes, nous avons reçu 17 réponses, représentant un taux de réponse d'environ 2% de la totalité des médecins généralistes de l'ancienne région Limousin (en comptant les médecins du réseau GénéraLim et les médecins contactés par les ordres départementaux de la Haute Vienne, de la Creuse et du Limousin).

### VI.2. Objectif principal de l'étude

#### VI.2.1. Les indications de traitement

##### Prescriptions dans des indications recommandées

Nous avons observé 75,9 % de prescriptions répondant aux recommandations de l'ANSM : il s'agit de médecins prescrivant dans des indications recommandées et demandant un antibiogramme dans la mesure du possible.

Dans l'enquête menée dans la région Nord-Pas-de-Calais en 2010, 44,5 % des prescriptions de fluoroquinolones ne respectaient pas les indications ou recommandations dans les différents cas cliniques proposés (31).

La thèse de médecine de 2019 retrouve environ 80 % de prescriptions dans des bonnes indications (32).

Les chiffres de ces études correspondent donc à ceux retrouvés dans EP/FQ.



## **Prescriptions dans des indications non recommandées**

Notre étude révèle que 44 % de prescriptions de fluoroquinolones sont réalisées dans des cas de cystite aiguë non compliquée, dont 44 % en première intention. Or, la prise en charge de cette pathologie par des fluoroquinolones n'est pas recommandée et n'est pas dans leur AMM.

## **Connaissance des recommandations**

Par ailleurs, notre étude a démontré que moins de la moitié des prescripteurs (39 %) avaient pris connaissance des recommandations de l'ANSM de 2023.

Cependant, on ne voit pas de différence significative entre les médecins de ville et ceux du CHU ( $Z_c = 1,87 < Z_\alpha = 1,96$ ).

On peut donc se poser la question des modalités de communication de l'ANSM. Les canaux de diffusion ont-ils été les bons ? Le message a-t-il été ensuite relayé correctement ? Il serait intéressant de corréliser la proportion de médecin n'ayant pas pris connaissance des recommandations de 2023 avec les prescriptions dans des indications non recommandées, notamment pour les cystites aiguës non compliquées qui représentent les causes de consultations parmi les plus fréquentes en France (33). Malheureusement, nous n'avons pas pu montrer de différence statistiquement significative, à cause des limites citées ci-dessus (taux total de réponses).

Pourtant, le Conseil National des Médecins, le Collège de Médecin Générale et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française avaient conclu, dans leur communiqué, « qu'il n'avait aucune raison de prévoir une procédure particulière pour la prescription des fluoroquinolones » impliquant alors leur connaissance des recommandations. (voir Annexe 1)

Il serait, alors, pertinent de s'interroger sur le temps que les médecins peuvent consacrer à leur formation continue et à la mise à jour de leurs connaissances sur les dernières recommandations.

On peut élargir cette interrogation à tous les professionnels de santé.

### **VI.2.2. Précautions d'emploi avant toute prescription**

On a constaté également qu'une grande majorité des médecins interrogés prennent des précautions avant toute prescription de fluoroquinolones (91,5 %).

Parmi les prescripteurs du CHU qui ont le plus répondu, 13,8 % ( $n = 9$ ) ont indiqué prendre des précautions avec les patients ayant eu des antécédents de tendinopathies. Parmi ces 9 prescripteurs, 2 ont précisé qu'il s'agissait de tendinopathies à la suite de la prise de fluoroquinolones, ce qui constitue en effet une contre-indication à une nouvelle prescription. Il est donc indispensable que la question se pose à chaque prescription et que les patients puissent bien l'indiquer à leur médecin.

Parmi ces prescripteurs, 6,1 % ( $n = 4$ ) ont indiqué prendre des précautions avec les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie. On rappelle que les fluoroquinolones abaissent le seuil épiléptogène et peuvent donc provoquer des convulsions. Il est donc impératif de rechercher des antécédents de convulsions ou de crises d'épilepsie chez les patients avant toute prescription de fluoroquinolones.

On observe qu'un seul prescripteur a indiqué prendre des précautions avec des patients ayant des antécédents d'anévrisme de l'aorte. Cependant, en 2023, l'ANSM, dans son dossier

thématique, faisait un rappel important sur cet EI. Il est donc également important de rechercher, auprès du patient, l'existence ou non d'antécédent d'anévrisme aortique.

### **VI.2.3. Connaissance de résistance**

Au total, 43 % des prescripteurs interrogés remarquent l'émergence de résistance contre 24 % qui n'en remarquent pas et 33 % qui n'ont pas su répondre. Nous n'avons pas pu conclure si l'observation d'émergence influait sur la prescription dans des indications recommandées. Or, connaître l'existence de résistance permet de prescrire des antibiotiques de façon plus adaptée, de mieux traiter les patients et de limiter le fardeau mondial de la résistance antimicrobienne.

## **VI.3. Objectifs secondaires de l'étude**

### **VI.3.1. Connaissance des raisons de prescription**

La grande majorité des patients interrogés (91,4 %) comprennent les raisons pour lesquelles ils prennent l'antibiotique et identifient clairement le type d'infection dont ils souffrent. Cela confirme que les médecins expliquent à leurs patients chacune de leur prescription.

### **VI.3.2. Connaissance des EI**

Au total, 66 % des patients interrogés ne savaient pas quels pouvaient être les EI liés aux fluoroquinolones en sortant de leur consultation avec leur médecin (n = 23).

Or, il est indispensable que le médecin, lors de la prescription, et le pharmacien, lors de la délivrance, informent le patient de l'existence de ces EI afin qu'il puisse reconnaître les signes associés et les signaler à leur médecin ou à leur pharmacien en temps voulu.

La corrélation entre la connaissance des recommandations de l'ANSM par les prescripteurs et la connaissance des EI par les patients serait intéressante à définir. L'étude EP/FQ n'a malheureusement pas permis de conclure significativement sur cette question.

Parmi les 12 patients connaissant l'existence d'EI, 8 ont cité les tendinopathies et 6 ont cité la possible apparition d'éruptions cutanées, dont 4 liées au soleil. On peut donc supposer que ces EI font partie des plus cités par les prescripteurs ou que ce sont ceux que les patients ont le mieux retenu.

Aucun patient n'a cité le risque de troubles cardiaques ou de neuropathies. Puisqu'il s'agit d'EI moins fréquents que les tendinopathies et la photosensibilité, on peut supposer que les médecins les mentionnent moins à leurs patients ou que ces-derniers sont moins sensibles à cette information.

### **VI.3.3. Savoir signaler des EI**

Au total, 60 % des patients interrogés ne savent pas signaler d'EI et parmi les 40 % de patients le sachant, aucun n'a mentionné les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), mais ont indiqué appeler leur médecin ou pharmacien. On note par ailleurs que 64 % des médecins ne sont pas systématiquement prévenus lorsqu'un patient déclare un EI.

Il faut que les patients sachent comment signaler un EI, même s'il n'est pas sûr que les symptômes soient dus au médicament consommé. En effet, signaler un EI auprès d'un professionnel de santé est essentiel, et le déclarer directement auprès d'un CRPV permet

d'entamer rapidement un processus d'analyse d'imputabilité au traitement et permettre à terme l'édition de recommandations au sujet des médicaments concernés.

Il serait pertinent d'étudier ce sujet auprès des médecins afin de savoir quelles sont les différences procédures en cas d'alertes d'EI par un patient.

## **VI.4. Perspectives**

### **VI.4.1. Aide à la prescription et formation des professionnels de santé**

Étant donné le grand nombre d'antibiotiques et de pathologies infectieuses, il est essentiel pour les prescripteurs de bénéficier d'une assistance, notamment en ligne, afin de prescrire l'antibiotique approprié dans le contexte adéquat. Cela favorise une efficacité optimale du traitement et contribue à la lutte contre l'antibiorésistance.

Parmi les outils existants, on retrouve le site Antibioclic®. Le praticien informe l'organe atteint et l'infection concernée, et le logiciel va proposer l'antibiotique approprié (34).

Ce site est partenaire des centres régionaux d'antibiothérapie, de la mission nationale PRIMO (Surveillance et Prévention des infections associées aux soins et de l'antibiorésistance en soins de ville et en secteur médico-social) qui est l'une des missions du REPIA (réseau de prévention des infections et de l'antibiorésistance (35).

Antibioclic® est également partenaire de différentes sociétés savantes : le Collège de la Médecine Générale, le Collège Nationale des Généralistes Enseignants et la Société de Pathologie infectieuse de Langue Française.

On peut également y trouver des fiches à destination des patients ou des médecins constituant une aide dans la prescription (on y trouve, par exemple, une fiche sur les différentes diffusions des antibiotiques).

Il est important aussi de former en continu les médecins et pharmaciens sur les antibiotiques en général. Le réseau REPIA propose différents Webinaires notamment pour permettre de maintenir les connaissances à jour des professionnels de santé (35).

### **VI.4.2. Évaluation nationale**

Il serait intéressant d'évaluer les prescriptions et les dispensations de fluoroquinolones au niveau national, à la suite des recommandations de l'ANSM et des rapports sur les résistances de l'ANSM et de l'OCDE, de la même manière qu'a fait l'EMA en 2020.

Cette analyse serait intéressante pour pouvoir mettre en place des procédures de prescriptions et de proposer des formations aux professionnels de santé.

Par leur large diffusion et leur spectre d'activité, il est important de limiter la prescription des fluoroquinolones à leurs indications pour éviter notamment l'émergence de résistances ou l'apparition d'EI parfois graves.

## Conclusion

---

L'objectif principal de l'étude EP/FQ était d'établir un état des lieux des habitudes de prescription des fluoroquinolones, tant en ville qu'à l'hôpital, dans l'ancienne région Limousin.

Malgré un faible taux de réponse, nous constatons que 75,9 % des prescriptions sont conformes aux recommandations publiées par l'ANSM en 2023. De nombreux médecins prescrivent avec parcimonie et prudence, en raison des EI et des résistances bactériennes connues.

Cependant, bien que cette proportion semble élevée, certains médecins prescrivent des fluoroquinolones dans des indications qui ne figurent ni dans les recommandations, ni dans les AMM, comme la cystite aiguë non compliquée ou la prévention des diarrhées du voyageur. Il serait donc pertinent de mener une étude plus globale à l'échelle nationale pour évaluer ces pratiques.

Par ailleurs, nous avons noté qu'une proportion significative de patients ne sait pas citer les principaux EI liés aux fluoroquinolones. Il est essentiel d'informer les patients sur ces effets afin qu'ils puissent les reconnaître et les signaler.

Concernant le signalement de ces EI, très peu de patients interrogés savent comment procéder. Pour assurer un suivi efficace d'un traitement, il est crucial de pouvoir les signaler afin de mettre à jour les recommandations des RCP et d'adapter les traitements si nécessaire.

Au-delà de la question des EI, le respect des recommandations est également un enjeu majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance. Les projections de l'OCDE indiquent une augmentation des résistances aux fluoroquinolones. Il est donc impératif de respecter les recommandations concernant leur usage et, plus largement, l'utilisation des antibiotiques, afin d'éviter les impacts négatifs que l'antibiorésistance peut engendrer sur la thérapeutique.

Enfin, la HAS a publié en juillet 2024, une suite à l'alerte lancée par France Assos Santé faite au mois d'avril 2024. Elle a inscrit à son programme l'élaboration et la diffusion d'un nouveau document d'information destiné aux professionnels de santé au sujet des éventuelles complications liées aux fluoroquinolones. Elle insiste sur le travail de nouveaux moyens pour sensibiliser les professionnels de santé sur la bonne prescription de fluoroquinolones (36).

Il serait en effet, intéressant d'étudier les canaux de diffusion des différentes recommandations. Actuellement, celles-ci sont publiées sur le site internet de l'ANSM, des courriers sont envoyés directement aux professionnels de santé, et des alertes, pour certaines recommandations (notamment sur les EI des fluoroquinolones) sont affichées sur les logiciels d'aide à la prescription (LAP) pour les médecins et les logiciels d'aide la dispensation (LAD) dans les officines (37).

Cependant, il n'y pas encore d'alerte sur les recommandations de prescriptions sur les LAP. Certains logiciels ne font pas apparaître d'alerte et une jurisprudence de l'Union Européenne a empêché l'application de la réglementation française visant à obliger, à l'avenir, tous les éditeurs de LAP et LAD à intégrer des messages de sécurité sanitaire dans ces outils électroniques.

## Références bibliographiques

---

1. Soussy CJ. Quinolones et fluoroquinolones dans l'univers bactérien. *Médecine Mal Infect.* 1 déc 2001;31:626-31.
2. Cavalié Philippe, Ben Hmidene Ghaya, Maugat Sylvie, Berger-Carbonne Anne, Gambotti Laetitia. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2012-2022. Novembre 2023
3. Hider-Mlynarz et al. - 2000 - La consommation des antibiotiques en France de 2000 à 2020. Juillet 2023
4. Résumé Caractéristique des Produits des fluoroquinolones
5. Choix et durées d'antibiothérapies cystite aiguë.pdf [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_cystite\\_durees\\_antibiotherapies\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_cystite_durees_antibiotherapies_.pdf)
6. Tsai WC, Yang YM. Fluoroquinolone-associated Tendinopathy. 2011;34(5).
7. Bulletin des centres de Pharmacovigilance de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Disponible sur: [https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/PaSAuRA\\_septembre\\_2023.pdf](https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/PaSAuRA_septembre_2023.pdf)
8. Ross RK, Kinlaw AC, Herzog MM, Jonsson Funk M, Gerber JS. Fluoroquinolone Antibiotics and Tendon Injury in Adolescents. *Pediatrics.* juin 2021;147(6):e2020033316.
9. RFCRPV [Internet]. Médicaments et photosensibilité. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/medicaments-et-photosensibilite-2/>
10. Extrait du rapport d'évaluation de l'Agence européenne du médicament (EMA) sur les fluoroquinolones – 2018-Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/10/19/20221019-quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report.pdf>
11. Baggio D, Ananda-Rajah MR. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Aust Prescr.* oct 2021;44(5):161-4.
12. 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.* 1 juill 2019;76(7):827-33.
13. Mirault T. Fluoroquinolones et risque vasculaire. *JMV-J Médecine Vasc.* 1 mars 2020;45:S36.
- 14 Interactions médicamenteuses, cytochromes P-450 et P-glycoprotéine (Pgp) - Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
15. Bhatt S, Chatterjee S. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation – A comprehensive review. *Environ Pollut.* 15 déc 2022;315:120440.
16. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
17. Maugat S., Gambotti L, Berger-Carbonne A., Ben Hmidene G., Cavalié P., Coignard B, Fégueux S., Randriamampianina S, Dumartin C., Péfau M., Reyreaud E., Dugravot L., Simon L., Jouzeau A., Martin C., Chabaud A., Venier AG., Baroux R., Lemenand O., Jovelin S., Coëffic T., Ali-Brandmeyer O., Caillon J., Birgand G., Hider-Mlynarz K., Pelanne I., Dhanani A., Chevance A., Jarrige N., Collineau L., Granier S., Perrin-Guyomard A., Madec JY., Pécault-Charby R., Lelong AS., Maniette C., Hittinger MC., Dagot C., Lacotte Y., Ploy MC., Alfandari

S., Lesprit P., Kerneis S., Tattevin P., Cazenave-Roblot F., Varon E., Gauzit R., Castan B., Rabaud C., Bohin E., Gau R., Fuentens C., Barbier L., Morin J., Claude A., Rogues AM., Lepelletier D., Keita-Perse O., Parneix P., Grandbastien B. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé ». Novembre 2023

18. OECD (2023), *Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/ce44c755-en>.

19. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 - 12 May 2023 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023>

20. Ly NF, Flach C, Lysen TS, Markov E, van Ballegooijen H, Rijnbeek P, et al. Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone-Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use: Post-Referral Prescribing Trends. *Drug Saf.* 2023;46(4):405-16.

21. ANSM [Internet]. Dossier thématique - Fluoroquinolones. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>

22. Antibiotiques : des patients victimes des fluoroquinolones portent plainte et dénoncent un scandale sanitaire - France Bleu. Disponible sur: <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/antibiotiques-des-patients-victimes-des-fluoroquinolones-portent-plainte-et-denoncent-un-scandale-sanitaire-5037059>

23. Antibiotiques : une enquête ouverte sur les effets indésirables des fluoroquinolones, parfois prescrits abusivement - France Bleu [Internet]. Disponible sur: <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/antibiotiques-une-enquete-ouverte-sur-les-effets-indesirables-des-fluoroquinolones-parfois-prescrits-abusivement-2190566>

24. Prise en charge des victimes des effets indésirables des fluoroquinolones : droit d'alerte de France Assos Santé auprès de la Haute Autorité de santé [Internet]. France Assos Santé. 2024 Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/actualite/prise-en-charge-des-victimes-des-effets-indesirables-des-fluoroquinolones-droit-dalerte-de-france-assos-sante-aupres-de-la-haute-autorite-de-sante/>

25. Guillaumat C, Dang-Duy TL, Levy C, Cohen R, Leblanc A. Méningites à salmonelles du nouveau-né et du nourrisson. Intérêt des fluoroquinolones. *Arch Pédiatrie.* 1 déc 2008;15:S161-6.

26. Nicolas BENECH, Jean Christophe SAURIN. Antibiothérapies en pathologie digestive : iléo-colites infectieuses, diverticulites et appendicite. 2022

27. FRON JB. RecoMédicales. 2023. Pneumonie aiguë communautaire (PAC). Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/pneumonie-aigue-communautaire/>

28. Jean-Baptiste Nousbaum. Infection du liquide d'ascite : diagnostic, traitement et prévention. 2015

29. Urofrance | Tumeurs de la vessie, de la bonne gestion des effets indésirables de la BCG-thérapie - Urofrance [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/2021/11/20/tumeurs-de-la-vessie-de-la-bonne-gestion-des-effets-indesirables-de-la-bcg-therapie/>

30. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet.* 28 sept 2024;404(10459):1199-226.

31. Levent T, Cabaret P. Enquête sur les habitudes de prescription des fluoroquinolones dans la région Nord-Pas de Calais. *Médecine Mal Infect.* 1 sept 2010;40(9):537-40.

32. M'Baïtoloum B. Les fluoroquinolones en médecine générale : évaluation des

recommandations pour la bonne prescription en médecine de ville. Étude observationnelle dans la ville d'Amiens. 2019. Université de Picardie Jules Verne Faculté de médecine d'Amiens.

33. Savoye-Rossignol L. Epidémiologie des infections urinaires communautaires. 2015. Université Pierre et Marie Curie Paris.

34. Antibioclic : Antibiothérapie rationnelle en soins primaires [Internet].. Disponible sur: <https://antibioclic.com/>

35. PRIMO - Prévention des infections associées aux soins et antibiorésistance en ville et médico-social [Internet]. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/primo-prevention-des-infections-associees-aux-soins-et-antibioresistance-en-ville-et-medico-social/>

36. Haute Autorité de Santé [Internet]. Fluoroquinolones : suites données au droit d'alerte portant sur la prévention et la prise en charge de leurs effets indésirables. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3530340/fr/fluoroquinolones-suites-donnees-au-droit-d-alerte-portant-sur-la-prevention-et-la-prise-en-charge-de-leurs-effets-indesirables](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3530340/fr/fluoroquinolones-suites-donnees-au-droit-d-alerte-portant-sur-la-prevention-et-la-prise-en-charge-de-leurs-effets-indesirables)

37. Haute Autorité de Santé [Internet]. SAM DE l'ANSM sur les fluoroquinolones : bon usage et sécurisation. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3396400/fr/sam-de-l-an-sm-sur-les-fluoroquinolones-bon-usage-et-securisation](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396400/fr/sam-de-l-an-sm-sur-les-fluoroquinolones-bon-usage-et-securisation)

## Annexes

---

Annexe 1. Communiqué de presse : « Fluoroquinolones : Ne les prescrire que si le rapport bénéfiques/risques est favorable, comme tous les antibiotiques ! » .....	73
Annexe 2. Questionnaires .....	74
Annexe 2.1. Questionnaire à destination des prescripteurs du CHU.....	74
Annexe 2.2. Questionnaire à destination des médecins généralistes de ville .....	77
Annexe 2.3. Questionnaire à destination des patients.....	79



# Annexe 1. Communiqué de presse : « Fluoroquinolones : Ne les prescrire que si le rapport bénéfices/risques est favorable, comme tous les antibiotiques ! »



Paris, le 20 juin 2023

## **Fluoroquinolones : Ne les prescrire que si le rapport bénéfices/risques est favorable, comme tous les antibiotiques !**

La découverte des antibiotiques a été un progrès majeur du XX<sup>ème</sup> siècle : cette classe de médicaments permet de sauver chaque année des millions de patients. Ce bénéfice est remis en cause parce que les bactéries sont capables de s'adapter et de résister, rendant certains antibiotiques inefficaces.

Pour préserver leur efficacité, les antibiotiques ne doivent être utilisés que lorsqu'ils sont absolument nécessaires.

L'autre raison de respecter attentivement leurs indications, c'est que, comme tout médicament, ils peuvent tous être responsables d'effets indésirables graves, voire mortels.

Des associations de médecins sont engagées depuis plusieurs décennies pour limiter l'utilisation des antibiotiques aux situations où ils sont clairement bénéfiques pour les patients. A travers des actions de formation et de communication, des projets de recherche et l'élaboration de recommandations, nous luttons pour le bon usage de tous les antibiotiques !

Nos recommandations sont régulièrement mises à jour. Elles tiennent compte des données scientifiques les plus récentes, qui permettent d'évaluer le rapport bénéfices/risques dans chaque situation, et de proposer les solutions qui apportent les meilleures garanties de succès pour les patients.

Les fluoroquinolones ne sont pas une exception à ces règles d'or de la prescription des médicaments.

Il existe des indications où les fluoroquinolones représentent la meilleure solution pour les patients.

Toute procédure qui inciterait à leur remplacement par d'autres antibiotiques moins efficaces ou plus risqués, voire au renoncement de la prise du traitement, serait contre-productive et représenteraient une perte de chance pour les patients.

Dans ce contexte, il n'y a aucune raison de prévoir une procédure particulière pour la prescription des fluoroquinolones.

Dr François ARNAULT,  
*Président du Conseil National  
de l'Ordre des médecins*

Dr Paul FRAPPE,  
*Président du Collège  
de la Médecine Générale*

Dr Bernard CASTAN,  
*Président de la Société de  
Pathologie Infectieuse de  
Langue Française*

Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de l'Ordre des médecins sont traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif. Conformément au Règlement Général sur la Protection des Données, les personnes concernées disposent d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'opposition et d'effacement des données les concernant, qu'elles peuvent exercer par courrier postal ou par courrier électronique.

4, rue Léon Jost – 75855 Paris CEDEX 17  
Tél : 01.53.89.32.00 – Fax : 01.53.89.32.01  
<http://www.conseil-national.medecin.fr>

## Annexe 2. Questionnaires

### Annexe 2.1. Questionnaire à destination des prescripteurs du CHU

#### EP-FQ : Questionnaire médecin CHU

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de Pharmacie, je réalise une étude sur les habitudes de prescription des fluoroquinolones en ville et à l'hôpital. En effet, dans une étude européenne sur les prescriptions de fluoroquinolones, menée dans 6 pays européens entre 2016 et 2021, il a été démontré que malgré les recommandations de l'EMA, les fluoroquinolones continuaient à être prescrites en-dehors des utilisations recommandées.

Les réponses que vous apporterez à ce court questionnaire (qui ne devrait pas vous prendre plus de 5 minutes) me permettront de faire l'état des lieux des habitudes de prescription à l'hôpital.

Je vous remercie par avance vivement de votre collaboration à mes travaux de thèse !

<b>Dans quel service travaillez-vous ?</b> _____
<b>Quel est votre statut ?</b> <input type="checkbox"/> PH <input type="checkbox"/> Interne <input type="checkbox"/> CCA <input type="checkbox"/> Médecin Junior
<b>Dans quelle(s) indication(s) prescrivez-vous habituellement des fluoroquinolones (FQ) ?</b> <input type="checkbox"/> <b>Infection des voies respiratoires basses</b> (type pneumonies) <input type="checkbox"/> En 1 <sup>ère</sup> intention <input type="checkbox"/> En dernière intention <input type="checkbox"/> Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : _____ <input type="checkbox"/> <b>Otite moyenne chronique purulente</b> <input type="checkbox"/> En 1 <sup>ère</sup> intention <input type="checkbox"/> En dernière intention <input type="checkbox"/> Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : _____ <input type="checkbox"/> <b>Exacerbation aiguë de sinusite chronique</b> <input type="checkbox"/> En 1 <sup>ère</sup> intention <input type="checkbox"/> En dernière intention <input type="checkbox"/> Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : _____ <input type="checkbox"/> <b>Cystite aiguë non compliquée</b> <input type="checkbox"/> En 1 <sup>ère</sup> intention <input type="checkbox"/> En dernière intention <input type="checkbox"/> Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : _____ <input type="checkbox"/> <b>Pyélonéphrite aiguë</b> <input type="checkbox"/> En 1 <sup>ère</sup> intention <input type="checkbox"/> En dernière intention <input type="checkbox"/> Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : _____ <input type="checkbox"/> <b>Infection urinaire compliquée</b> <input type="checkbox"/> En 1 <sup>ère</sup> intention <input type="checkbox"/> En dernière intention <input type="checkbox"/> Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : _____ <input type="checkbox"/> <b>Prostatite chronique bactérienne</b>

- En 1<sup>ère</sup> intention
- En dernière intention
- Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : \_\_\_\_\_
- Urétrite et cervicite gonococcique**
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
  - Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : \_\_\_\_\_
- Orchi-épididymite gonococcique**
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
  - Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : \_\_\_\_\_
- Infection compliquée de la peau et des tissus mous**
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
  - Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : \_\_\_\_\_
- Infection dentaire**
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
  - Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : \_\_\_\_\_
- Infection ostéo-articulaire**
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
  - Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : \_\_\_\_\_
- Diarrhée fébrile aiguë**
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
  - Nom de la FQ prescrite et voie d'administration : \_\_\_\_\_
- Autre : précisez : \_\_\_\_\_

**Êtes-vous systématiquement alerté(e) lorsque l'un de vos patients présente un effet indésirable suite à la prise d'un traitement par FQ ?**

- Oui
- Non

**Effectuez-vous un antibiogramme avant la prescription d'une FQ ?**

- Oui
- Non

**Lorsque vous instaurez un traitement par FQ, prenez-vous des précautions particulières chez les patients suivants ?**

- Patients traités par quinolones dans les 6 mois (quelle que soit l'indication)
- Patients traités simultanément par corticostéroïdes
- Personnes âgées
- Patients présentant une insuffisance rénale
- Patients transplantés

**Avez-vous eu connaissance des recommandations de l'ANSM de mai 2023 à propos des prescriptions de fluoroquinolones ?**

- Oui
- Si oui, avez-vous adapté vos habitudes de prescription de FQ depuis ?
- Non

**Avez-vous remarqué l'émergence de résistances aux FQ ?**

- Oui
- Non
- Ne sait pas

## Annexe 2.2. Questionnaire à destination des médecins généralistes de ville

### EP FQ : Fiche médecin

#### Dans quel secteur travaillez-vous ?

- En ville
- A l'hôpital

#### Quelle(s) fluoroquinolone(s) prescrivez-vous le plus souvent ?

- Ciprofloxacine (Ciflox®, Uniflox® et génériques)
- Lévofloxacine (Tavanic® et génériques)
- Ofloxacine (Oflocet®, Monoflocet® et génériques)
- Norfloxacine (génériques)
- Moxifloxacine (Izilox® et génériques)

#### Dans quelle(s) indication(s) l'antibiotique est-il prescrit généralement ?

- Infections des voies respiratoires basses (type pneumonies)
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Otite moyenne chronique purulente
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Exacerbations aiguës de sinusite chronique
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Cystite aiguë non compliquée
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Pyélonéphrite aiguë
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Infections urinaires compliquées
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Prostatite chronique bactérienne
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Urétrites et cervicites gonococciques
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Orchi-épididymites gonococciques
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
  - En 1<sup>ère</sup> intention
  - En dernière intention
- Prévention des diarrhées des voyageurs
- Autre : précisez : \_\_\_\_\_

**Êtes-vous systématiquement au courant lorsque l'un de vos patients présente un effet indésirable suite à la prise d'un traitement par fluoroquinolone ?**

- Oui
- Non

**Effectuez-vous un antibiogramme avant la prescription d'une fluoroquinolone ?**

- Oui
- Non

**Lorsque vous instaurez un traitement par fluoroquinolone, prenez-vous des précautions particulières chez les patients suivants ?**

- Patients traités simultanément par corticostéroïdes
- Personnes âgées
- Patients présentant une insuffisance rénale
- Patients transplantés

**Avez-vous eu connaissance des recommandations de l'ANSM de mai 2023, à propos des prescriptions de fluoroquinolones ?**

- Oui
- Non

**Avez-vous remarqué l'émergence de plus en plus de résistances aux fluoroquinolones ?**

- Oui
- Non
- Ne sait pas

## Annexe 2.3. Questionnaire à destination des patients

### EP FQ : Fiche Patient

**Est-ce que le patient sait pour quelle raison il prend ce traitement antibiotique ?**

- Oui
  - Infection orale (sinusite, bronchite...)
  - Otite
  - Infection urinaire
  - Infection génitale
  - Autre (précisez) : \_\_\_\_\_
- Non

**Est-ce que le patient sait que l'antibiotique prescrit peut générer des effets secondaires ?**

- OUI
- NON

**Si oui, les citer ? :** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Est-ce que le patient sait comment signaler un effet secondaire lié à un médicament ?**

- OUI
- NON

Questionnaires à retourner SVP à l'adresse mail suivante : [generalim@chu-limoges.fr](mailto:generalim@chu-limoges.fr)

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



## Enquête de pratique sur les prescriptions de fluoroquinolones en ville et à l'hôpital dans l'ex-région Limousin

**Introduction :** Les fluoroquinolones sont des antibiotiques largement utilisés depuis les années 1970-1980 en raison de leur large spectre d'activité et large diffusion. En France, leur consommation en ville a diminué 2012 et 2023, tandis que leur utilisation à l'hôpital a augmenté entre 2000 et 2019. Face aux risques d'effets indésirables, des recommandations ont été émises par l'EMA et l'ANSM entre 2018 et 2023. Nous avons donc mené l'étude EP/FQ pour évaluer les pratiques de prescription de ces antibiotiques dans l'ancienne région Limousin.

**Matériels et méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, transversale et comparative. Cette étude a eu lieu entre novembre 2023 et mai 2024. Nous avons rédigé 3 questionnaires à destination de prescripteurs du CHU de Limoges, de médecins généralistes libéraux et des patients. Les patients ont été recrutés lors de leur passage à l'officine à l'occasion de la dispensation de leur fluoroquinolone prescrite.

**Résultats :** Nous avons reçu 65 réponses du CHU, 17 réponses de médecins de ville et 35 réponses de patients. Parmi toutes les prescriptions citées, on retrouve près de 76 % de prescriptions correspondant aux recommandations. Cependant, on ne retrouve que 39 % des prescripteurs ayant pris connaissance des recommandations publiées par l'ANSM en 2023. Nous notons, par ailleurs, que 66 % des patients ne peuvent pas citer d'effets indésirables liés aux fluoroquinolones et 60% ne savent pas les signaler.

**Conclusion :** L'étude EP/FQ visait à évaluer les pratiques de prescription des fluoroquinolones dans l'ancienne région Limousin, révélant que la majorité des prescriptions respectent les recommandations de l'ANSM, malgré quelques usages non conformes. Renforcer les systèmes de diffusion des recommandations et la formation continue des prescripteurs pourrait favoriser leur adhésion et améliorer la prise en charge des patients.

---

Mots-clés : Fluoroquinolones, recommandations, prescriptions, effets indésirables

## Practice survey on fluoroquinolone prescriptions in community medicine and hospital settings in the former Limousin region

**Introduction:** Fluoroquinolones are antibiotics widely used since the 1970s-1980s due to their broad spectrum of activity and extensive tissue penetration. In France, their use in outpatient settings decreased by 47 % between 2012 and 2023, while hospital usage increased by 75 % between 2000 and 2019. Given the risks of adverse effects, recommendations have been issued by the EMA and ANSM from 2018 to 2023. We conducted the EP/FQ study to assess prescription practices for these antibiotics in the former Limousin region.

**Materials and method:** The study was observational, descriptive, cross-sectional and comparative. The study took place between November 2023 and May 2024. We drew up 3 questionnaires aimed at prescribers at Limoges University Hospital, private GPs and patients. Patients were recruited during their visit to the pharmacy when their fluoroquinolone prescription was dispensed.

**Results:** We received 65 responses from the University Hospital, 17 responses from GP and 35 responses from patients. Of all the prescriptions cited, nearly 76% corresponded to the recommendations. However, only 39% of prescribers were aware of the recommendations published by the ANSM in 2023. We also note that 66% of patients are unable to cite any fluoroquinolone-related adverse effects, and 60% do not know how to report them.

**Conclusion:** The aim of the EP/FQ study was to assess fluoroquinolone prescribing practices in the former Limousin region, revealing that most prescriptions complied with ANSM recommendations, despite some non-compliant use. Strengthening systems for disseminating recommendations and providing ongoing training for prescribers could encourage compliance and improve patient care.

---

Keywords: Fluoroquinolones, recommandations, prescriptions, side effects

