

Non-conformité des prescriptions d'antibiotiques avec les recommandations scientifiques en médecine générale : focus sur l'utilisation des fluoroquinolones et les prescriptions de plus de sept jours

Amélie Jegoux, Cécile Hericher

▶ **To cite this version:**

Amélie Jegoux, Cécile Hericher. Non-conformité des prescriptions d'antibiotiques avec les recommandations scientifiques en médecine générale : focus sur l'utilisation des fluoroquinolones et les prescriptions de plus de sept jours. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01617399

HAL Id: dumas-01617399

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01617399

Submitted on 16 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE-ALPES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2017

N°

Non-conformité des prescriptions d'antibiotiques avec les recommandations scientifiques en médecine générale : focus sur l'utilisation des fluoroquinolones et les prescriptions de plus de sept jours

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Amélie JEGOUX, [Données à caractère personnel]

Cécile HERICHER, [Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE le 3 octobre 2017

Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier EPAULARD

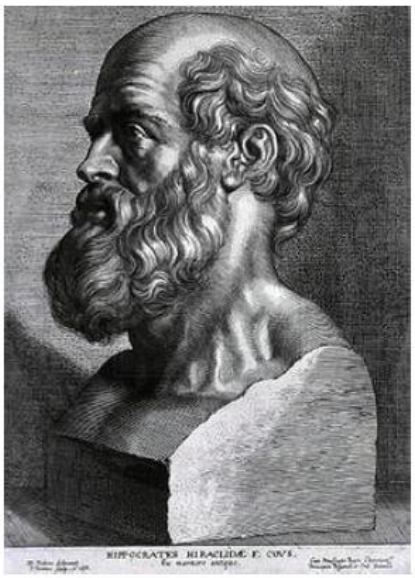
Membre du jury : Madame le Docteur Sandrine BOISSET

Membre du jury : Monsieur le Professeur José LABARERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emilie PIET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Violaine TOLSMA

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.

REMERCIEMENTS

Au Pr Olivier EPAULARD, qui nous fait l'honneur de présider ce jury de thèse : merci pour votre disponibilité et votre pédagogie au cours de vos enseignements.

Aux Dr Violaine TOLSMA et Dr Émilie PIET, nos directrices de thèse respectives : merci pour votre soutien, vos conseils et votre accompagnement depuis 18 mois.

Au Dr Sandrine BOISSET : merci de l'intérêt porté à notre travail et de nous faire l'honneur d'être membre de notre jury.

Au Dr José LABARERE : merci de l'intérêt porté à notre travail et de nous faire l'honneur d'être membre de notre jury.

Un remerciement spécial à M Patrick GUILLOT, correspondant informatique et libertés à l'université Grenoble-Alpes, pour ses précieux conseils et sa disponibilité au moment de la rédaction du protocole de recherche ;

Au Dr Yoann GABOREAU, pour son aide et ses conseils dans la réalisation globale de ce projet ;

Au Dr Jérôme JUND, pour ses conseils avisés nous ayant permis d'éviter de nombreuses déconvenues ;

À l'ensemble des pharmaciens qui nous ont accueillies ;

À tous les médecins qui ont pris le temps de répondre à nos questions ;

Aux patients ;

À Françoise, pour son aide lors de la relecture.

Remerciements d'Amélie

Un grand merci à Cécile Terrier (ou devrais-je dire « Docteur Terrier » ?), ma co-thésarde, pour avoir mené avec moi ce travail dans une grande simplicité et une ambiance fraternelle dont je me souviendrai longtemps.

Merci à mes parents (à tous les quatre) pour leur soutien, leurs conseils et leurs félicitations tout au long de mes (longues) études et merci pour leur légèreté et leur réconfort dans les moments de doute.

Merci à mon frère et ma sœur pour leur bienveillance et leur bonne humeur, c'est l'essentiel.

Merci à Sarah et Amandine : souriez, vous êtes filmées.

À tout le reste de ma famille, les plus proches comme les plus lointains, de leur compréhension.

Merci également à mes amis : Laura, Julie, Cyndie et tous les autres, pour les nombreux moments d'évasion qu'ils m'ont offerts.

Merci « aux filles du boulot », bien plus que ça en réalité…

Merci à tous mes patients d'être restés bien sages lors de mes gardes, m'ayant ainsi souvent permis d'écrire ces lignes.

Merci à tous les médecins rencontrés jusqu'ici et ceux à venir pour leur expérience et leur confiance.

Et enfin, merci à vous deux de faire de nous un trois.

Remerciements de Cécile

À Amélie, pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec toi, et parce que toute seule j'aurais mis plusieurs années à terminer ;

À mes parents, pour le soutien et leur aide précieuse depuis le début de mes études ;

À mes frangins et mes grand-mères ;

À toute ma famille et ma belle-famille ;

À mes amis du G4 et d'ailleurs ;

Aux différentes personnes que j'ai côtoyées durant mon internat, qui m'ont permis de progresser et m'ont conforté dans le choix de la médecine générale.

Et bien sûr à Manu, pour ses encouragements et pour tout le reste.

À Élisa et à la suite…

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	**POLACK Benoît**	**Hématologie**
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	**Urologie**
PU-PH	**RAY Pierre**	**Biologie et médecine du développement et de la reproduction**
PU-PH	**REYT Émile**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET Jean Paul**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**ROSTAING Lionel**	**Néphrologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
MCU-PH	**RUBIO Amandine**	**Pédiatrie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SAUDOU Frédéric**	**Biologie Cellulaire**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	**Réanimation médicale**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**STURM Nathalie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TERZI Nicolas**	**Réanimation**
MCU-PH	**TOFFART Anne-Claire**	**Pneumologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

SOMMAIRE

RÉSUMÉ 12

ABSTRACT 13

GLOSSAIRE 14

INTRODUCTION 16

MATÉRIEL ET MÉTHODES 18
1) Population concernée 18
2) Modalités de participation 18
a. Sélection des pharmacies 18
b. Sélection des patients 19
3) Recueil de données 19
4) Analyse des données 19
5) Autorisation légale 20

RÉSULTATS 21
1) Généralités 21
a. Pharmacies 21
b. Ordonnances récupérées 22
2) Résultats concernant l'axe de recherche « Évaluation des modalités d'utilisation des fluoroquinolones en médecine générale » 25
a. Description générale 25
i. Patients 25
ii. Indications 26
iii. Molécules 27
iv. Durées et posologies 28
b. Analyse des critères de jugement 29
i. Critère de jugement principal 30

1. Toutes indications confondues 30
2. Sur l'indication « urinaire » 31
3. Sur l'indication « respiratoire » 33
ii. Critères de jugement secondaire 34
1. Toutes indications confondues 34
2. Sur l'indication « urinaire » 36
3. Sur l'indication « respiratoire » 38
3) Résultats concernant l'axe de recherche « Évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques d'une durée de plus de sept jours avec une recommandation scientifique préexistante, quelle que soit la famille ». 39
a. Description générale 39
i. Patients 39
ii. Indications 40
iii. Molécules 41
iv. Durée 42
b. Analyse des critères de jugement 42
i. Critère de jugement principal 43
ii. Critères de jugement secondaires 43

DISCUSSION 46
1) Concernant l'axe d'étude « Évaluation des modalités d'utilisation des fluoroquinolones en médecine générale » 46
2) Concernant l'axe d'étude « Évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques d'une durée de plus de sept jours avec une recommandation scientifique préexistante, quelle que soit la famille » 47
3) En globalité 50

CONCLUSION 53

DOCUMENT ANNEXE 56

BIBLIOGRAPHIE 57

RÉSUMÉ

Introduction : 70 % des antibiotiques utilisés en France sont prescrits par des médecins généralistes. L'identification des déterminants de ces prescriptions représente une première étape dans les campagnes d'amélioration d'utilisation des antibiotiques.

Objectif : L'objectif de cette étude est l'évaluation en médecine générale, d'une part des modalités d'utilisation des fluoroquinolones, et d'autre part de la conformité des prescriptions d'antibiotiques d'une durée de plus de sept jours avec une recommandation scientifique préexistante.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique, multicentrique, observationnelle et prospective. L'inclusion des ordonnances s'est faite par tirage au sort de 18 pharmacies, en Haute-Savoie, pendant deux périodes d'une semaine, en janvier et mai 2017. Les médecins prescripteurs ont ensuite été contactés par téléphone pour la réalisation d'un questionnaire permettant l'évaluation de la conformité des prescriptions en termes d'indication, de durée, de molécule et de posologie.

Résultats : 97 ordonnances ont été incluses. Parmi les 40 concernant une prescription de fluoroquinolones, 40,5 % ont été jugées non conformes. Parmi les 82 concernant une prescription d'antibiotiques de plus de sept jours, 76,8 % ont été jugées non conformes.

Conclusion : Le taux de prescription d'antibiotique ne suivant pas les recommandations officielles est élevé en médecine générale. Les politiques de rationalisation des pratiques restent à poursuivre pour lutter contre l'antibiorésistance.

Mots-clés : antibiothérapie, fluoroquinolones, durée, médecine générale, recommandations.

ABSTRACT

Introduction: 70% of antibiotics used in France are prescribed by general practitioners. The identification of these prescription's determining factors represents a first stage for improvement campaigns on antibiotic use.

Objective: This study aims at evaluating in general practice: on one hand, Fluoroquinolone usage modalities, on the other hand, the compliance to a preexisting scientific recommendation, of antibiotic prescription whose duration is more than seven days.

Material and Methods: This is an epidemiologic study, multicentric, observational and prospective. Prescription's inclusion was based upon a draw of 18 pharmacies in Haute-Savoie, spanning over two periods of one week, in January and Mai 2017. Prescribing general practioners where then contacting by phone, and questioned to assess prescribing's compliance with regards to indication, duration, molecules and dosages.

Results: 97 prescriptions were included, among the 40 prescribing Fluoroquinolones, 40.5 % were deemed non compliant. Among the 82 including an antibiotic prescription for more than seven days, 76.8 % were non compliant.

Conclusion: The rate of antibiotic prescription, in general practice, not meeting official guidance is high. Policies to rationalise usage remain to be pursued to fight antibioresistance.

MeSH TERM : Antibiotic therapy, fluoroquinolones, duration, general practice, guidelines

GLOSSAIRE

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (actuelle ANSM)
ATB	Antibiotique
BMR	Bactéries multi-sésistantes
Br	Bronchite
CMIT	Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
Cy	Cystite
C3G	Céphalosporines de 3^{e} génération
ECBU	Examen cyto-bactériologique des urines
FQ	Fluoroquinolones
GPIP	Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique
IRB	Infection respiratoire basse
IRH	Infection respiratoire haute
IUM	Infection urinaire masculine
N	Nombre
Pn	Pneumopathie
Py	Pyélonéphrite

SA	Sinusite autre (= sinusite non maxillaire)
SFP	Société française de pédiatrie
SM	Sinusite maxillaire
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française

INTRODUCTION

Depuis près d'un siècle, les antibiotiques occupent une place de choix aussi bien en santé humaine qu'animale. Au cœur même de la médecine, ils ont révolutionné l'efficacité des prises en charge thérapeutiques en abaissant à 2 % le taux de mortalité par maladies infectieuses [1]. Mais après 100 ans de gloire, leur utilisation peu rationnelle [2] nous place aujourd'hui dans une situation critique d'émergence de bactéries multi-résistantes [3]. Comme le souligne l'Institut National de Veille Sanitaire, e*n France, 158 000 personnes contractent chaque année une infection à une bactérie multi-résistante et 12 500 en décèdent* [4].

En 2012, la délivrance d'antibiotiques en ville représentait plus de 86 % du volume total d'antibiotiques consommés dans notre pays, dont on sait que plus de 70 % sont prescrits par des médecins généralistes. [5]

Afin d'optimiser l'utilisation des antibactériens, les diverses autorités de santé ont soumis plusieurs pistes de travail de recherche. [6]

Les différentes études [7 ; 8 ; 9 ; 10] menées dans le champ de la médecine générale suggèrent une utilisation non optimale des antibiotiques par les médecins généralistes, en matière d'indication, de choix de molécule et de durée.

Mais ces recherches sont rétrospectives, unicentriques ou ciblant une famille particulière d'antibiotiques. Ces éléments diminuent ainsi la valeur représentative des résultats.

C'est pourquoi nous avons choisi, à partir d'une base de données constituée conjointement, d'individualiser deux axes de recherche :

D’une part, l’évaluation des modalités d’utilisation des fluoroquinolones en médecine générale ;

D’autre part, l’évaluation de la conformité des prescriptions d’antibiotiques d’une durée de plus de sept jours avec une recommandation scientifique préexistante, quelle que soit la famille.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1) Population concernée

L'étude, réalisée en Haute-Savoie, comprenait deux périodes d'inclusion, l'une hivernale, du 30 janvier au 5 février 2017, et l'autre printanière, du 15 au 21 mai 2017.
Les travaux ont été menés de manière similaire et simultanée par deux investigateurs.

Il s'agit d'une étude épidémiologique, multicentrique, observationnelle, descriptive, à inclusion prospective.

2) Modalités de participation

a. Sélection des pharmacies

Dans un premier temps, il a été défini un périmètre de 30 kilomètres autour de la mairie d'Annecy. Cette zone a ensuite été sectorisée d'après le découpage cantonal officiel. Six cantons ont donc été individualisés : Annecy, Annecy-le-Vieux, Cruseilles, Faverges, Rumilly et Seynod.
Dans un deuxième temps, toutes les pharmacies contenues dans ce périmètre ont été recensées.
Enfin, 3 pharmacies ont été tirées au sort dans chaque secteur, aboutissant à un total de 18 pharmacies.

b. Sélection des patients

Les critères d'inclusion étaient les suivants : ordonnance d'un médecin généraliste du bassin annécien, faisant mention d'un traitement antibiotique de plus de sept jours et/ou comprenant une fluoroquinolone, par voie générale. Les ordonnances des patients mineurs n'ont pas été incluses dans notre étude.

Tout patient remplissant ces critères et se présentant dans les pharmacies participantes était éligible à l'étude.

3) Recueil de données

Après récupération des ordonnances, le questionnaire (cf. document annexe) a été soumis par téléphone aux différents prescripteurs. Cette opération a été réalisée dans un délai maximum de 10 jours après la fin de chaque période d'étude.

4) Analyse des données

Les données recueillies ont été collectées dans un tableur Excel.

L'interprétation de la conformité a été faite en prenant pour références les recommandations de la société française d'infectiologie :

- Datant de novembre 2011 pour les infections respiratoires hautes [11 ; 12] ;
- Datant de 2008 et 2010 pour les infections respiratoires basses [13 ; 14] ;
- Datant de décembre 2015 pour les infections urinaires [15] ;

- Datant de 2010 et 2012 pour les différentes infections concernant les parties molles [16 ; 17] ;
- Datant de 2016 pour les infections digestives [18].

5) Autorisation légale

Cette étude a été instruite auprès de la CNIL sous le numéro 0933480.

RÉSULTATS

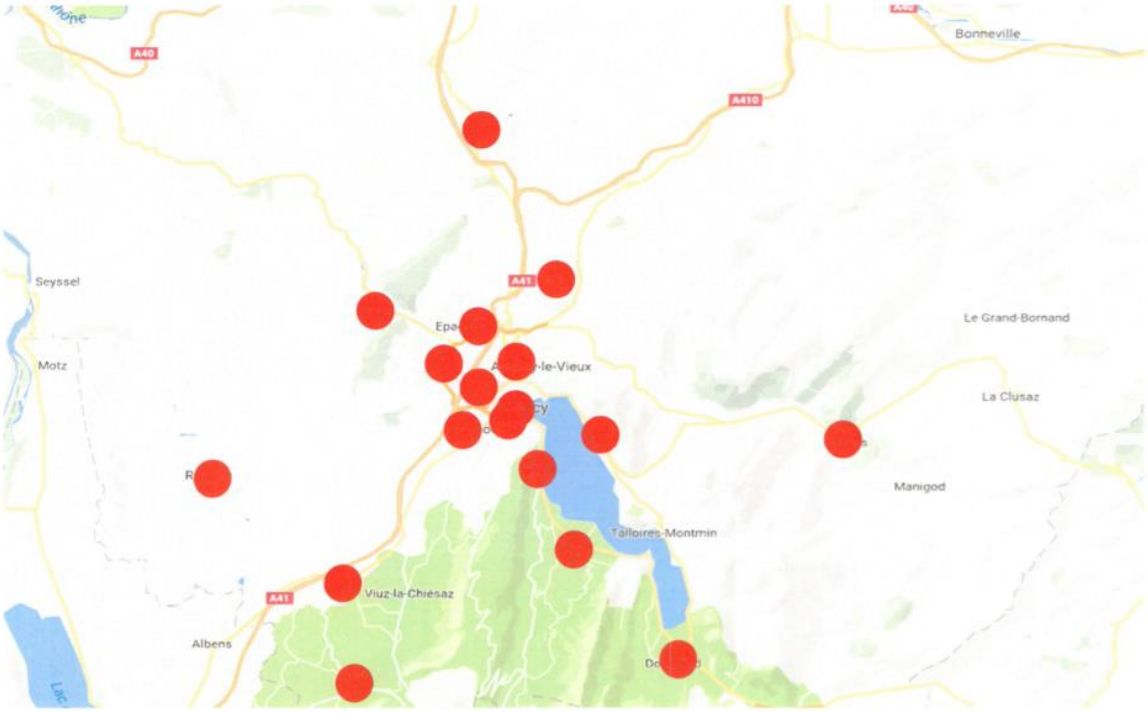
1) Généralités

a. Pharmacies

Parmi les 18 pharmacies tirées au sort initialement, 15 ont accepté de participer.

Deux pharmacies de deux cantons différents ont refusé. Nous avons alors effectué un deuxième tirage au sort au sein de chacun de ces cantons.

Enfin, la fermeture d'une pharmacie nous a amenées à réaliser un troisième tirage au sort.



Carte 1. Répartition géographique des pharmacies participantes, par tirage au sort

b. Ordonnances récupérées

Un total de 162 ordonnances a été obtenu à la fin des deux périodes : 102 pour la première, 60 pour la seconde, réparties différemment entre chaque canton (tableau 1).

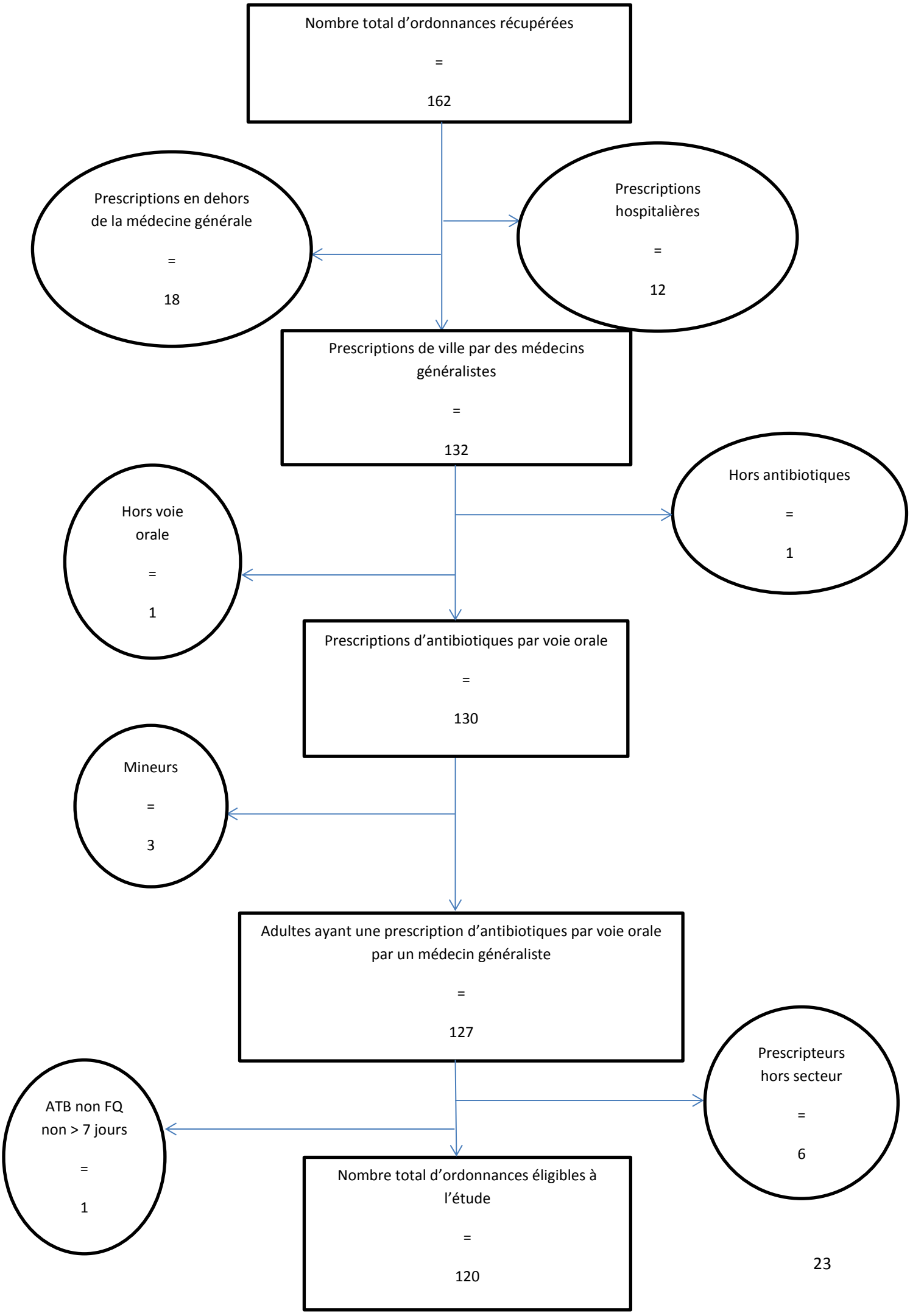
Cantons de prescriptions	Nombre d'ordonnances
Annecy	40
Annecy-le-Vieux	34
Faverges	17
La-Roche-sur-Foron	7
Seynod	33
Rumilly	17
Hors secteur	9
Non sectorisable	5
Total	162

Tableau 1. Répartition des ordonnances par canton

La catégorie « hors secteur » témoigne de prescriptions dont le rédacteur n'exerçait pas dans un des 6 cantons inclus.

La catégorie « non sectorisable » regroupe notamment des prescripteurs de SOS Médecins.

120 ordonnances remplissaient les critères d'éligibilité à l'étude.


Nombre total d'ordonnances récupérées
=
162
Prescriptions en dehors de la médecine générale
=
18
Prescriptions hospitalières
=
12
Prescriptions de ville par des médecins généralistes
=
132
Hors antibiotiques
=
1
Hors voie orale
=
1
Prescriptions d'antibiotiques par voie orale
=
130
Mineurs
=
3
Adultes ayant une prescription d'antibiotiques par voie orale par un médecin généraliste
=
127
Prescripteurs hors secteur
=
6
ATB non FQ non > 7 jours
=
1
Nombre total d'ordonnances éligibles à l'étude
=
120

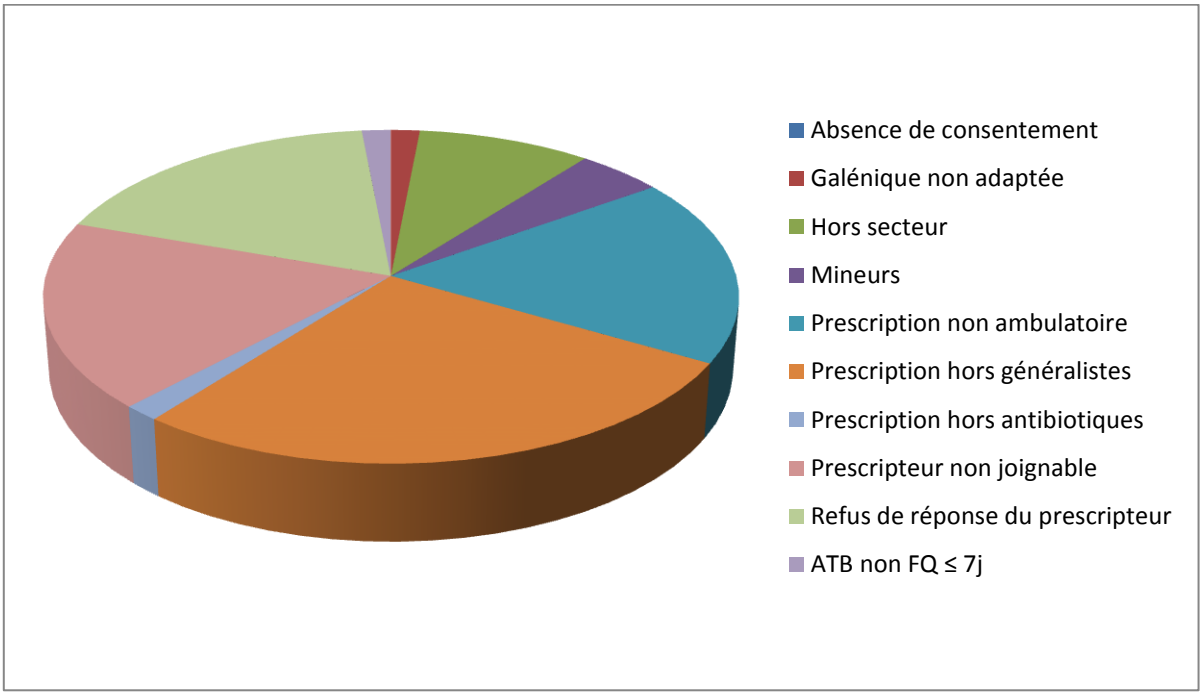
Mais, 20 % du total des ordonnances éligibles n'ont pu être incluses comme l'indique le tableau 2 :

Ordonnances éligibles	Pourcentage
Médecin joignable et acceptant de participer	80
Médecin non joignable	10
Médecin refusant de participer	10
Total	100

Tableau 2. Répartition en pourcentage des ordonnances éligibles

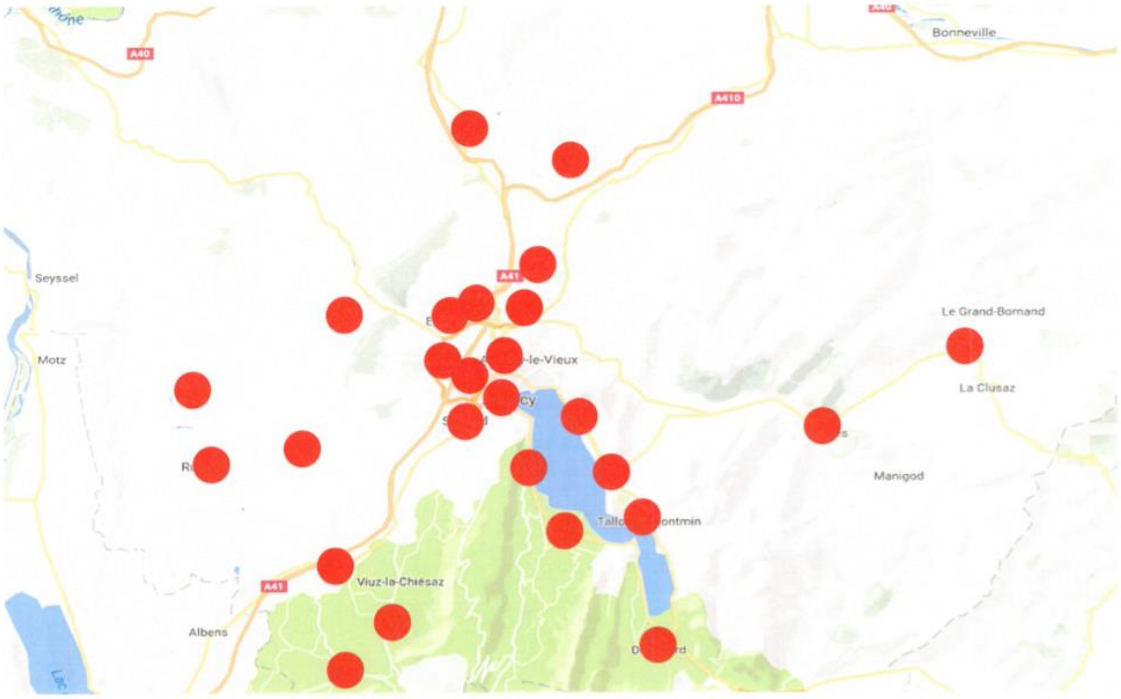
En conséquence, n'ont été analysées que 96 prescriptions sur les 120 éligibles.

Au final, sur un total de 162 ordonnances récupérées, 66 ordonnances n'ont pu être retenues (graphique 1).



Graphique 1. Motifs de non analyse des ordonnances non incluses

L'ensemble des prescriptions a été réalisé par 62 prescripteurs différents (carte 2).



Carte 2. Répartition géographique des différents prescripteurs

2) Résultats concernant l'axe de recherche « Évaluation des modalités d'utilisation des fluoroquinolones en médecine générale »

a. Description générale

i. Patients

Parmi les 96 ordonnances analysées, 40 comprenaient une prescription de fluoroquinolone, concernant 40 patients différents.

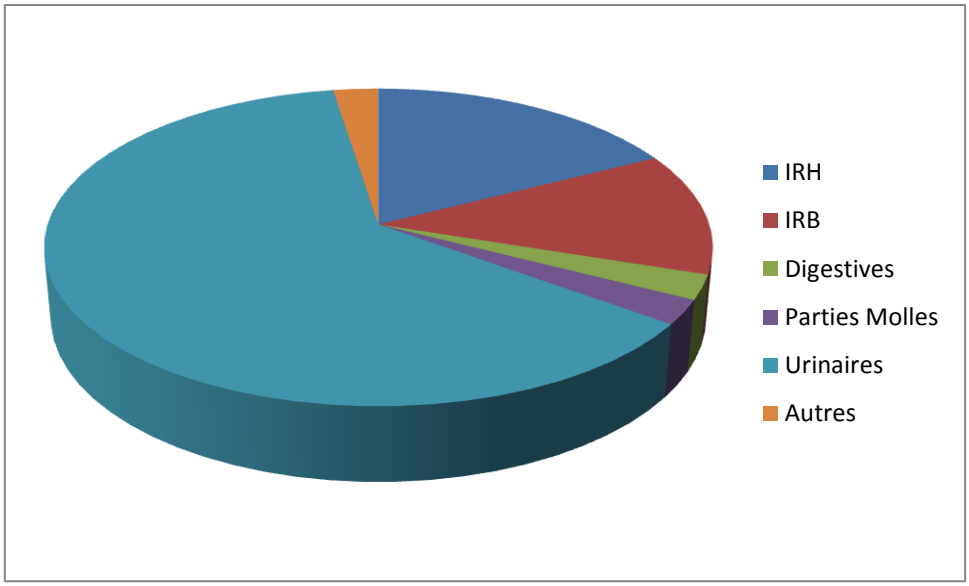
Parmi ces 40 patients, 25 (62,5 %) étaient des hommes et 15 (37,5 %) des femmes. La moyenne d'âge était de 53,9 ans +/- 18,3 (tableau 3).

	Hommes	Femmes	Total
Nombre (valeur absolue)	25	15	40
Moyenne (années)	54,7	52,6	53,9
Écart type (années)	18,9	17,6	18,3
Médiane (années)	58	53	55,5
Minimum (années)	18	26	18
Maximum (années)	92	76	92

Tableau 3. Répartition selon le sexe et âge de la population étudiée.

ii. Indications

On retrouvait 6 grandes familles d'indications de prescription : infections respiratoires hautes, infections respiratoires basses, infections urinaires, infections des parties molles, infections digestives, autres infections (graphique 2).



Graphique 2. Répartition des indications de prescription de FQ

La plupart (62,5 %) des fluoroquinolones étaient prescrites pour une indication urinaire avec 9 cystites, 1 pyélonéphrite et 15 infections urinaires masculines.

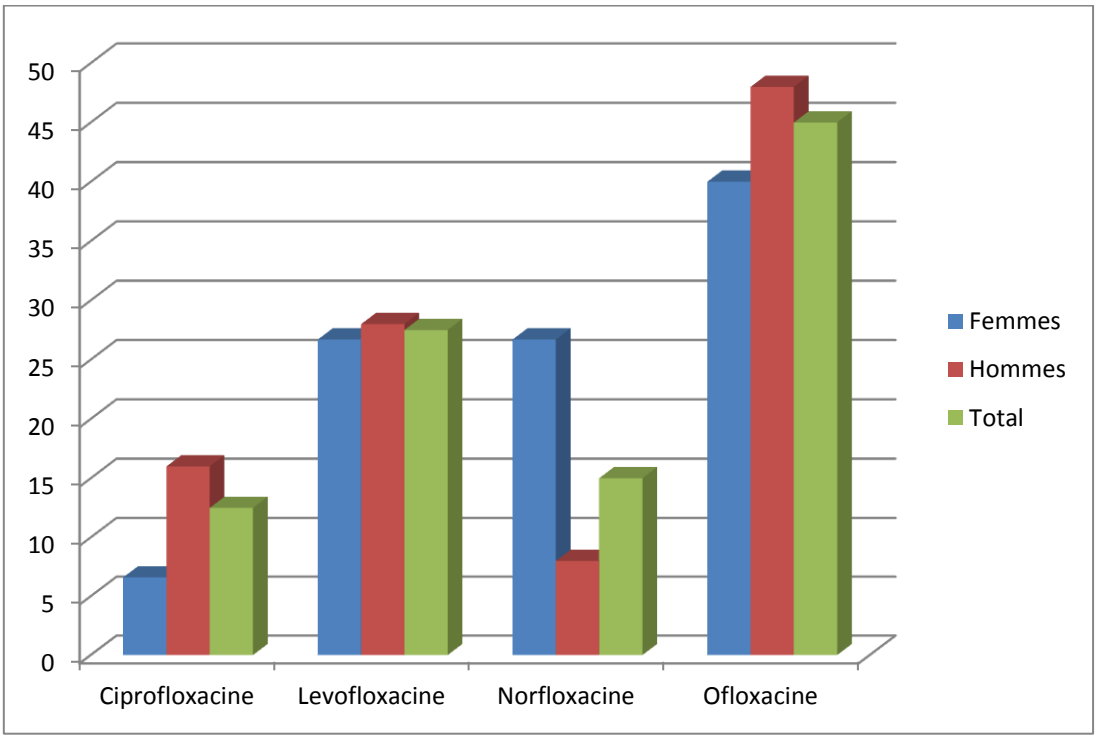
Venaient ensuite les infections respiratoires hautes avec un taux de 17,5 % (N = 7) des indications : 3 sinusites maxillaires et 4 sinusites non maxillaires.

12,5 % (N = 5) des indications concernaient des infections respiratoires basses : 4 pneumopathies et 1 bronchite.

Les 7,5 % restants étaient repartis de façon égale en 3 indications : 1 furoncle, 1 diarrhée glairo-sanglante et 1 prescription de type probabiliste pour une fièvre lors d'un voyage.

iii. Molécules

Ces 40 prescriptions de FQ regroupaient 4 molécules différentes : 5 (12,5 %) de ciprofloxacine, 6 (15 %) de norfloxacine, 11 (27,5 %) de lévofloxacine et 18 (45 %) d'ofloxacine (graphique 3).



Graphique 3. Répartition des molécules selon le sexe, en pourcentage

La lévofloxacine était la molécule la plus utilisée dans les infections respiratoires, à raison de 83,3 %.

L'ofloxacine était la molécule la plus utilisée dans les infections urinaires, avec un taux de 60%.

iv. Durées et posologies

Les FQ étaient prescrites en moyenne pour une durée de 8,8 (+/- 3,7) jours, toutes molécules confondues.

La durée moyenne en nombre de jours pour chaque molécule est présentée dans le tableau 4 :

	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Norfloxacine	Ofloxacine
Moyenne	8,4	9,2	7,7	9,1
Écart type	2,6	3,2	2,5	3,7
Médiane	8	8	8	8
Minimum	6	5	5	1
Maximum	12	15	10	15

Tableau 4. Durée de prescription pour chaque molécule, toutes indications confondues, en nombre de jours

La posologie journalière moyenne en milligrammes pour chaque molécule est présentée dans le tableau 5 :

	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Norfloxacine	Ofloxacine
Moyenne	1 000	590,9	800	400
Écart type	353,6	202,3	0	0
Médiane	1 000	500	800	400
Minimum	500	500	800	400
Maximum	1 500	1 000	800	400

Tableau 5. Posologie journalière pour chaque molécule, toutes indications confondues, en milligrammes

b. Analyse des critères de jugement

i. Critère de jugement principal

1. Toutes indications confondues

Dans cette partie de l'étude, le critère de jugement principal était le taux de conformité de la prescription d'une FQ d'après l'indication, lorsque le choix d'une antibiothérapie était justifié.

Sur la totalité des 40 ordonnances de FQ, la mise en place d'un traitement antibiotique était justifiée dans 92,5 % des cas.

Les 7,5 % de situations où le traitement antibiotique n'était pas justifié étaient : 1 cas de bronchite, 1 cas de furoncle et 1 cas pour lequel l'analyse d'urine était revenue stérile.

Sur ces 92,5 %, la prescription de FQ a été jugée conforme aux recommandations d'infectiologie dans 59,5 % des cas et non conforme dans 40,5 % des cas.

Le détail des cas où la prescription n'est pas en accord avec les recommandations est exposé dans le tableau 6 :

Patient	Molécule	Indication	Diagnostic	Ligne de traitement	Remarques
F306610	Ciprofloxacine	Urinaire	Cystite	1	
F322501	Ofloxacine	Urinaire	Cystite	1	
F352201	Norfloxacine	Urinaire	Cystite	1	Allergie pénicilline
F487001	Norfloxacine	Urinaire	Cystite	1	
F536613	Lévofloxacine	IRB	Pneumopathie	1	Allergie pénicilline + Pn post grippale
F664802	Ofloxacine	Urinaire	Cystite	2	ATB 1 : fosfomycine
F677005	Norfloxacine	Urinaire	Cystite	1	
F686802	Norfloxacine	Urinaire	Cystite	1	
F716607	Ofloxacine	Urinaire	Cystite	1	
F767007	Lévofloxacine	IRH	Sinusite maxillaire	1	
H257002	Norfloxacine	Urinaire	IUM	1	
H363603	Ofloxacine	IRB	Pneumopathie	1	

H475302	Lévofloxacine	IRH	Sinusite maxillaire	3	ATB 1 : amoxicilline ATB 2 : Pristinamycine
H531405	Ciprofloxacine	IRH	Sinusite maxillaire	1	
H764801	Norfloxacine	Urinaire	IUM	1	

Tableau 6. Description des prescriptions de fluoroquinolones jugées non conformes aux recommandations

2. Sur l'indication « urinaire »

62,5 % des prescriptions de FQ concernaient des infections urinaires, soit un total de 25 dossiers (tableau 7).

Groupe	Patient	Molécule	Ligne de traitement	Diagnostic	Totaux		
Femmes	**F306610**	**Ciprofloxacine**	**1**	**Cy**	9	10	25
	F322501	**Ofloxacine**	**1**	**Cy**			
	F352201	**Norfloxacine**	**1**	**Cy**			
	F487001	**Norfloxacine**	**1**	**Cy**			
	F664802	**Ofloxacine**	**2**	**Cy**			
	F677005	**Norfloxacine**	**1**	**Cy**			
	F686802	**Norfloxacine**	**1**	**Cy**			
	F686901	Ofloxacine	1	Cy			
	F716607	**Ofloxacine**	**1**	**Cy**			
	F451401	Ofloxacine	1	Py	1		
Hommes	H187002	Ofloxacine	1	IUM	15	15	
	H257002	**Norfloxacine**	**1**	**IUM**			
	H283401	Ofloxacine	1	IUM			
	H355202	Ofloxacine	1	IUM			
	H446404	**Ofloxacine**	**1**	**IUM**			
	H597001	Ofloxacine	1	IUM			
	H600101	Ofloxacine	1	IUM			
	H626801	Ofloxacine	1	IUM			
	H695306	Ofloxacine	1	IUM			
	H724804	Ciprofloxacine	1	IUM			
	H726901	Lévofloxacine	1	IUM			
	H736606	Ofloxacine	1	IUM			
	H764801	**Norfloxacine**	**1**	**IUM**			
	H766401	Ofloxacine	1	IUM			
	H793401	Ciprofloxacine	2	IUM			

Tableau 7. Description des prescriptions de FQ pour l'indication « urinaire »

Sont notées en gras les situations où le critère de jugement principal est considéré comme non conforme.

Lorsque l'on isole l'indication « urinaire », le taux de prescriptions de FQ jugées non conformes aux recommandations d'infectiologie était de 44 % [15]. Les dossiers concernés portaient sur 8 cas (32 %) de cystites aiguës simples et 3 cas (12 %) d'infections urinaires masculines.

Dans tous les cas de cystite, il n'était pourtant fait aucune mention d'allergie ou de contre-indication à un autre antibiotique. Dans 1 seul des 8 cas, le traitement par quinolones était un traitement de 2e intention.

Concernant les 3 cas d'infection urinaire masculine pour lesquels la prescription a été jugée non conforme, on distinguait 1 cas où l'examen cyto-bactériologique des urines était stérile et 2 autres cas où la norfloxacine était utilisée en 1re intention en absence de notion d'allergie ou de contre-indication à un autre antibiotique.

3. Sur l'indication « respiratoire »

Les infections respiratoires représentaient dans cette étude 30 % des prescriptions de FQ, soit un total de 12 ordonnances (tableau 8).

Groupe	Patient	Molécule	Ligne	Diagnostic	ATB de 1re ligne	Totaux		
Infection respiratoire haute	F266803	Lévofloxacine	2	SA	Augmentin	4	7	12
	H412502	Lévofloxacine	1	SA				
	H420109	Lévofloxacine	2	SA	Augmentin			
	H584803	Lévofloxacine	1	SA				
	H475302	**Lévofloxacine**	**3**	**SM**	Amoxicilline puis Pristinamycine	3		
	H531405	**Ciprofloxacine**	**1**	**SM**				
	F767007	**Lévofloxacine**	**1**	**SM**				
Infection respiratoire basse	**F536613**	**Lévofloxacine**	**1**	**Pn**		4	5	
	F693608	Lévofloxacine	2	Pn	Amoxicilline			
	H363603	**Ofloxacine**	**1**	**Pn**				
	H430115	Lévofloxacine	2	Pn	Amoxicilline			
	H923601	**Lévofloxacine**	**1**	**Br**		1		

Tableau 8. Description des prescriptions de FQ pour l'indication « infection respiratoire »

Sont notés en gras les situations où le critère de jugement principal est considéré comme non conforme.

L'analyse de ces 12 dossiers a montré un taux de conformité de 50 % concernant la prescription des FQ [11 ; 14].

Sur les 6 dossiers jugés non conformes, 1 dossier concernait une bronchite ; 2 autres se rapportaient à des cas de pneumopathies : dans le premier cas il était prescrit de l'ofloxacine en 1re intention en absence de notion d'allergie ou de contre-indication à un autre antibiotique et dans le second on constatait une prescription de lévofloxacine, en 1re intention également, dans un contexte post-grippal, chez une femme de 53 ans présentant une allergie à la pénicilline. Les 3 autres dossiers portaient sur des diagnostics de sinusites maxillaires : dans 2 cas, des FQ étaient prescrites en 1re intention en absence de notion d'allergie ou de contre-indication à un autre antibiotique et dans un dernier cas, la FQ était un traitement de 3e ligne après échec de l'amoxicilline et de la pristinamycine.

ii. Critères de jugement secondaire

1. Toutes indications confondues

Les critères de jugement secondaires concernaient les modalités d'utilisation des FQ en termes de posologie et de durée.

Par rapport à ces critères de jugement, les valeurs sont rapportées à un total de 37 ordonnances seulement sur les 40 du départ. En effet, on rappelle qu'on se trouve en présence de 3 cas pour lesquels la prescription d'une antibiothérapie s'est révélée comme non indiquée.

De ce fait, l'analyse des durées et posologies des traitements par fluoroquinolones apparaît comme ininterprétable.

♦ Concernant la durée

Dans les 37 cas interprétables, l'analyse des durées des traitements, en nombre de jours, a montré un taux de 83,8 % (N = 31) de non-conformité (tableau 9).

L'analyse révèlait que sur ces 31 dossiers non conformes, la durée de traitement était trop courte par rapport aux durées recommandées dans 13 cas (41,9 %), trop longue dans 17 cas (54,8 %), le cas manquant correspondant au dossier de prescription d'une fluoroquinolone de façon probabiliste en vue d'un voyage.

	Durée adaptée	Durée inadaptée		Total
		supérieure	inférieure	
Molécule adaptée	5	16 (+1)		22 (100 %)
		8	8	
Molécule inadaptée	1	14		15 (100 %)
		9	5	
Globalité	6 (16,2 %)	30 (+1) (83,8 %)		37 (100 %)
		17	13	

Tableau 9. Nombre d'ordonnances en fonction de la durée et de la molécule

♦ Concernant la posologie

Il apparaît que lorsqu'une FQ était utilisée, sa prescription était conforme en terme de posologie journalière (exprimée en milligrammes) dans 89,2 % des cas. Les 10,8 % restants correspondaient à 2 dossiers dont la posologie était plus élevée que celle préconisée par les recommandations et 2 autres dossiers où la posologie était insuffisante (tableau 10).

	Posologie adaptée	Posologie non adaptée		Total
		supérieure	inférieure	
Molécule adaptée	19	3		22
		2	1	
Molécule inadaptée	14	1		15
		0	1	
Globalité	33 (89,2 %)	4 (10,8 %)		37 (100 %)
		2	2	

Tableau 10. Nombre d'ordonnances en fonction de la posologie et de la molécule

2. Sur l'indication « urinaire »

Le détail des posologies et durées des prescriptions de FQ dans l'indication « urinaire » est présenté dans le tableau 11.

Pour l'analyse des critères de jugement secondaire, le dossier dans lequel l'ECBU est stérile n'a pas été pris en compte dans les calculs.

♦ Concernant la durée

La durée des traitements par FQ, lorsque l'indication était celle d'une infection urinaire, était conforme dans 5 cas (20,8 %) et non conforme dans 19 cas (79,2 %), de façon égalitaire entre les infections urinaires féminines (8 cas de non-conformité sur 10 soit 80 %) et masculines (11 cas de non-conformité sur 14 soit 78,6 %), mais cette égalité cache deux tendances opposées.

Pour les infections urinaires féminines, sur les 8 dossiers où la durée de traitement a été jugée non conforme, 7 correspondaient à une durée « excessive » par rapport aux recommandations [15].

Pour les infections urinaires masculines, 11 dossiers sur les 14 jugés non conformes en terme de durée de traitement correspondaient à une durée « insuffisante » par rapport aux recommandations [15].

♦ Concernant la posologie

Dans l'indication « infection urinaire », il n'est ressorti qu'un seul dossier où la posologie du traitement était inadaptée. Il s'agissait d'un dossier d'infection urinaire masculine traitée par de la ciprofloxacine, 1 500 mg/jour [15].

Groupe	Patient	Molécule	Posologie en mg/jour	Durée en jours	Diagnostic	Totaux		
Femmes	F306610	Ciprofloxacine	500	6	Cy	9	10	25
	F322501	Ofloxacine	400	5	Cy			
	F352201	Norfloxacine	800	10	Cy			
	F487001	Norfloxacine	800	10	Cy			
	F664802	Ofloxacine	400	10	Cy			
	F677005	Norfloxacine	800	10	Cy			
	F686802	Norfloxacine	800	5	Cy			
	F686901	Ofloxacine	400	5	Cy			
	F716607	Ofloxacine	400	1	Cy			
	F451401	Ofloxacine	400	1	Py	1		
Hommes	H187002	Ofloxacine	400	10	IUM	15	15	
	H257002	Norfloxacine	800	6	IUM			
	H283401	Ofloxacine	400	8	IUM			
	H355202	Ofloxacine	400	8	IUM			
	H446404	Ofloxacine	400	14	IUM			
	H597001	Ofloxacine	400	14	IUM			
	H600101	Ofloxacine	400	15	IUM			
	H626801	Ofloxacine	400	15	IUM			
	H695306	Ofloxacine	400	14	IUM			
	H724804	Ciprofloxacine	1 500	8	IUM			
	H726901	Lévofloxacine	500	8	IUM			
	H736606	Ofloxacine	400	14	IUM			
	H764801	Norfloxacine	800	5	IUM			
	H766401	Ofloxacine	400	10	IUM			
	H793401	Ciprofloxacine	1 000	12	IUM			

Tableau 11. Posologies et durées des prescriptions de FQ pour l'indication « infection urinaire »

3. Sur l'indication « respiratoire »

Pour les mêmes raisons que lors de l'analyse « toutes indications confondues » (p. 35), ici l'interprétation s'est faite sur 11 dossiers et non 12 en raison de l'exclusion du dossier de bronchite (tableau 12).

♦ Concernant la durée

Sur ces 11 dossiers, on retrouvait 10 cas (90,9 %) de durée non conforme aux recommandations d'infectiologie : 7 (63,6 %) durées excessive et 3 (27,3 %) durées insuffisantes [11 ; 14].

♦ Concernant la posologie

3 dossiers (27,3 %) sur 11 montraient une posologie de la FQ non adaptée à celle recommandée [11 ; 14] : 1 cas où elle semblait trop élevée et 2 cas où elle semblait insuffisante (tableau 12).

Groupe	Patient	Molécule	Posologie en mg/jour	Durée en jours	Diagnostic	Totaux		
Infection respiratoire haute	F266803	Lévofloxacine	1 000	10	SA	4	7	12
	H412502	Lévofloxacine	500	15	SA			
	H420109	Lévofloxacine	500	8	SA			
	H584803	Lévofloxacine	500	8	SA			
	H475302	Lévofloxacine	500	10	SM	3		
	H531405	Ciprofloxacine	1 000	6	SM			
	F767007	Lévofloxacine	500	8	SM			
Infection respiratoire basse	F536613	Lévofloxacine	500	5	Pn	4	5	
	F693608	Lévofloxacine	500	14	Pn			
	H363603	Ofloxacine	400	6	Pn			
	H430115	Lévofloxacine	1 000	10	Pn			
	H923601	Lévofloxacine	500	5	Br	1		

Tableau 12. Posologies et durées des prescriptions de FQ pour l'indication « infection respiratoire »

3) Résultats concernant l'axe de recherche « Évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques d'une durée de plus de sept jours avec une recommandation scientifique préexistante, quelle que soit la famille ».

a. Description générale

i. Patients

Parmi les 96 prescriptions analysées, 82 concernaient une antibiothérapie de plus de sept jours.

59,8 % des patients (N = 49) étaient des hommes et 40,2 % (N = 33) des femmes. La moyenne d'âge était de 55,1 ans, sur une plage s'étendant de 18 à 89 ans. Les plus de 65 ans représentaient 27 patients, soit 32,9 % du total.

ii. Indications

Les indications de traitement se répartissaient principalement entre les infections respiratoires hautes et basses, les infections urinaires et les infections des parties molles (tableau 13).

	Femmes	Hommes	Total
Infections respiratoires basses	8	14	22
Infections respiratoires hautes	12	9	21
Infections des voies urinaires	6	15	21
Infections des parties molles	6	9	15
Digestif	0	1	1
Osseux	0	1	1
Autres	1	0	1
Total	33	49	82

Tableau 13. Nombre d'ordonnances par indication de traitement et par sexe

Le groupe des infections respiratoires hautes comptaient 8 sinusites maxillaires, 7 sinusites autres, 3 otites, 1 abcès dentaire, 1 pharyngite et 1 rhinopharyngite.

Dans le groupe des infections respiratoires basses, on trouvait 10 pneumopathies, 10 bronchites, 1 surinfection bronchique et 1 cas de coqueluche.

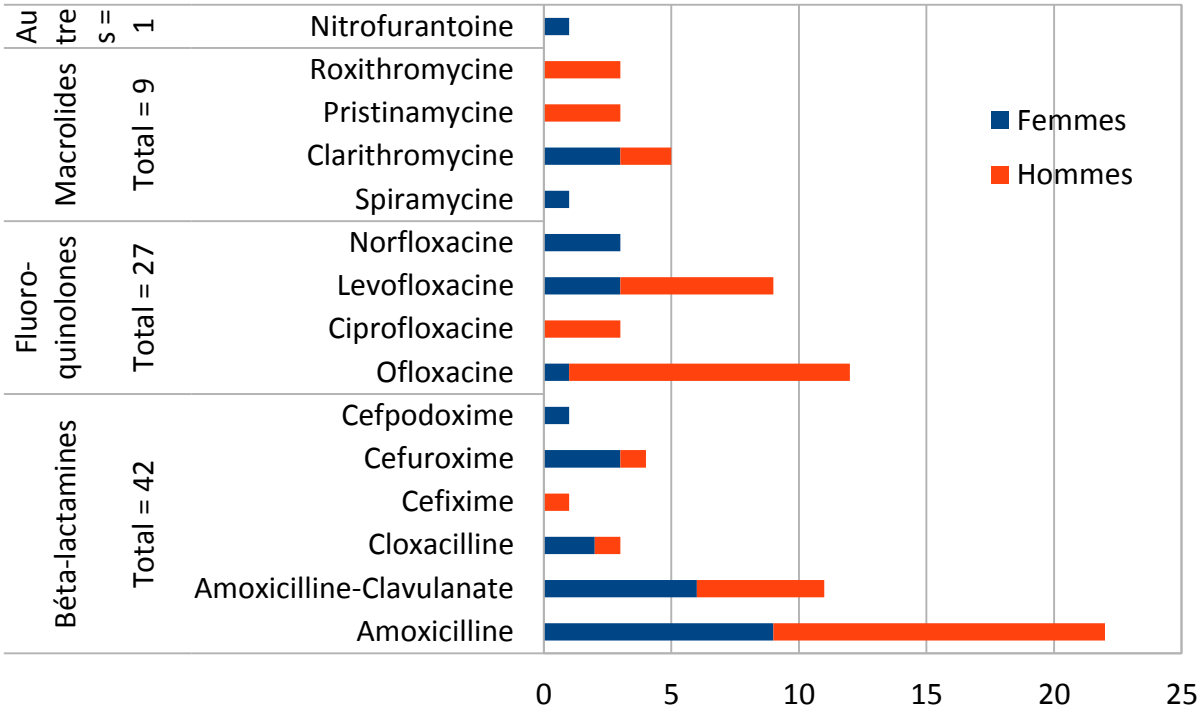
Les infections des voies urinaires se répartissaient entre 16 cas d'infection urinaire masculine et 6 cystites.

Parmi les infections des parties molles, on dénombrait 4 dermo-hypodermites, 4 maladies de Lyme (érythème chronique migrant), 2 abcès cutanés, 1 folliculite, 1 furoncle, 1 pasteurellose, 1 staphylococcie maligne de la face et 1 cas de traitement préventif à la suite d'une piqûre de tique.

Enfin, les dernières prescriptions concernaient 1 dossier de diarrhée glairo-sanglante, 1 infection osseuse de site opératoire et 1 prescription anticipée en vue d'un voyage.

iii. Molécules

Le graphique 4 montre la répartition des différentes molécules prescrites :



Graphique 4. Répartition des différentes molécules utilisées

Dans les infections respiratoires basses, l'amoxicilline était utilisée dans 45,5 % des cas et 1 macrolide dans 36,4 % des cas.

Dans les traitements des infections urinaires, les fluoroquinolones représentaient 81 % des cas dont 52,4 % pour l'ofloxacine.

Dans les infections respiratoires hautes, on trouvait une prescription d'amoxicilline-clavulanate dans 33,3 % (N = 7) des ordonnances et de lévofloxacine dans 28,6 % (N = 6).

Dans les infections des parties molles, on comptait principalement des traitements par bêta-lactamines (80 %), dont de l'amoxicilline dans 46,7 % des cas.

iv. Durée

Les durées de traitement allaient de 8 à 28 jours (tableau 14).

	8 jours	9 jours	10 jours	12 jours	14 jours	15 jours	28 jours
Infections respiratoires basses	15	1	3	0	2	1	0
Infections respiratoires hautes	16	0	4	0	0	1	0
Infections urinaires	5	0	8	1	5	2	0
Infections des parties molles	7	0	1	0	4	2	1
Digestif	0	0	1	0	0	0	0
Osseux	1	0	0	0	0	0	0
Autres	1	0	0	0	0	0	0
Total	45	1	17	1	11	6	1

Tableau 14. Durées de traitement en fonction de l'indication

b. Analyse des critères de jugement

i. Critère de jugement principal

Dans cette partie de l'étude, le critère de jugement principal était le taux de conformité des prescriptions à une recommandation scientifique existante.

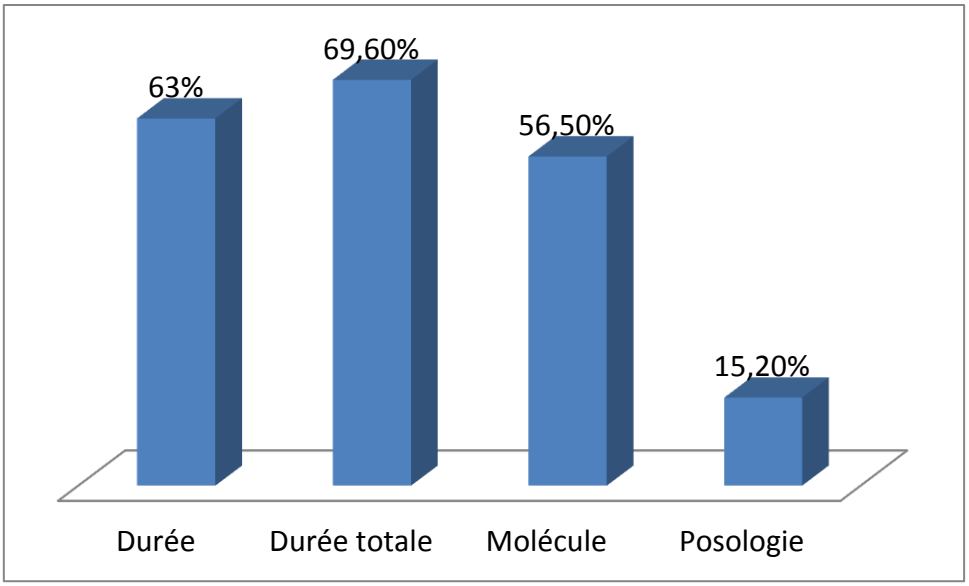
Parmi les 82 prescriptions, 76,8 % (N = 63) n'étaient pas conformes à une recommandation scientifique existante. À l'inverse, 22,9 % (N = 19) étaient estimées conformes.

Concernant les prescriptions jugées conformes aux recommandations, on comptait 4 infections respiratoires hautes, soit 19 % d'entre elles ; 4 infections des voies urinaires, soit là encore 19 % du groupe concerné ; 6 infections respiratoires basses soit 27 % du groupe IRB ; et enfin 5 infections des parties molles (soit 33% des infections des parties molles).

ii. Critères de jugement secondaires

Ici, les critères de jugement secondaires étaient le taux de non-conformité concernant l'indication, la durée, la durée totale de traitement (prenant en compte les traitements antérieurs), la molécule et enfin la posologie.

Nous nous sommes intéressées plus particulièrement aux 63 prescriptions jugées en désaccord avec les recommandations. Nous avons observé que les causes de non-conformité sont multiples et s'additionnent sur certaines prescriptions (graphique 5).



Graphique 5. Motifs de non-conformité

27 % (N = 17) des prescriptions non conformes correspondaient à un diagnostic ne relevant pas d'un traitement antibiotique, dont une grande partie (10 parmi les 17) étaient des bronchites.

- Concernant la durée

Parmi les 46 ordonnances répondant à une indication de traitement avérée, 63 % (N = 29) présentaient une durée de traitement inadaptée. Parmi ces 29, 16 prescrivaient une durée de traitement trop longue mais 13 une durée jugée trop courte.

Lorsque l'on analysait la durée totale du traitement, comprenant d'éventuels traitements antérieurs, 69,6 % (N = 32) des prescriptions n'étaient pas conformes et 30,4 % (N = 14) étaient conformes.

- Concernant la molécule

S'agissant du choix des molécules, on observait qu'il était un critère de non-conformité dans 56,5 % des cas (N = 26).

- Concernant la posologie

Enfin, la posologie prescrite n'était pas adaptée dans 15,2% des cas (N = 7).

DISCUSSION

1) Concernant l'axe d'étude « Évaluation des modalités d'utilisation des fluoroquinolones en médecine générale »

L'analyse des résultats montre une utilisation majoritairement adaptée des FQ par les médecins généralistes du bassin annécien, en terme d'indication. En effet, les deux grandes familles d'indication retrouvées dans ce travail sont les indications urinaires et respiratoires, principaux motifs de prescription pour lesquels une FQ paraît justifiée en traitement ambulatoire. Les résultats sont similaires quel que soit le sous-groupe étudié (toutes indications confondues, urinaires seules ou respiratoires seules).

Par contre, pour en rester sur le critère de jugement principal, le taux de non-conformité nous semble encore trop élevé dans le contexte actuel d'antibiorésistance et de politique d'épargne des FQ.

Ce qui est constaté à travers ce travail correspond d'avantage à un recours trop précoce aux fluoroquinolones plutôt qu'à une contre-indication absolue ou une indication aberrante.

C'est ici que l'analyse des données par groupe d'indications prend tout son intérêt. En effet, c'est essentiellement dans l'indication urinaire que l'on voit un réel mésusage des FQ avec leur sur-utilisation, notamment dans des cas de cystites aiguës simples où une monothérapie par fosfomycine constituerait une alternative préférable. De plus, dans les cas sus-nommés, la fluoroquinolone prescrite ne correspond pas à la molécule conseillée préférentiellement pour le système urinaire. En revanche, dans les infections urinaires masculines, l'usage des FQ apparaît globalement satisfaisant.

Concernant l'indication respiratoire, qui représente un taux de prescription ainsi qu'un taux de non-conformité nettement moindres, il est tout de même intéressant de remarquer que pour la majorité des dossiers jugés non conformes avec l'indication d'utilisation d'une FQ, le diagnostic était celui d'une sinusite maxillaire, cas pour lequel l'amoxicilline aurait dû représenter l'antibiotique de première intention.

Par ailleurs, lorsque l'on s'intéresse aux critères de jugement secondaires, il ressort de grosses difficultés en terme de durée de traitement par FQ. Cette fois, toutes indications confondues, le taux de non-conformité sur le temps de l'antibiothérapie explose, avec une tendance à des durées trop longues par rapport aux recommandations. Par contre, lors des analyses par groupe d'indications, il est intéressant de constater un réel paradoxe. En effet, l'on constate des durées insuffisantes de traitement dans des dossiers où l'atteinte du tissu ciblé par les antibiotiques est plus délicate (poumon, prostate) alors que les dossiers où l'organe est plus perméable aux antibactériens (sinus, vessie) voient leur durée de traitement largement dépassée.

Pour finir, concernant le critère de posologie, l'étude de l'utilisation des FQ par les médecins généralistes du bassin annécien révèle un assez bon respect des doses.

2) Concernant l'axe d'étude « Évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques d'une durée de plus de sept jours avec une recommandation scientifique préexistante, quelle que soit la famille »

Le fait marquant concernant cet axe de recherche est le taux de non-conformité très élevé, 76,8 % des prescriptions d'antibiothérapie de plus de sept jours ayant été jugées non conformes à une recommandation scientifique existante.

Les cas de prescription pour une indication de traitement ne relevant pas d'une antibiothérapie, même si cela ne constitue pas la première cause de non-conformité, restent nombreux. Ces constatations nous questionnent sur la pertinence des diagnostics posés. Le cas majoritaire est celui des bronchites. On retrouve dans la littérature plusieurs références au traitement de cette pathologie, essentiellement virale, par des antibiotiques [19 ; 20]. Les causes en sont probablement multiples, entre la difficulté d'établir un diagnostic de certitude entre bronchite et pneumopathie bactérienne, et la crainte de la surinfection et de ses conséquences.

Les durées de traitement inadaptées constituent la première cause de non-conformité.

Il s'agit principalement de durées trop longues. Une sensibilisation sur ce sujet semble encore à développer auprès des prescripteurs. C'est d'ailleurs un axe d'amélioration des pratiques régulièrement évoqué dans les recommandations de rationalisation de l'antibiothérapie et récemment développé par la SPILF [21].

On note cependant un nombre non négligeable de traitements jugés trop courts. On trouve par exemple des cas d'infections urinaires masculines traitées pendant 8 à 10 jours, au lieu des 14 recommandés [15]. Il est difficile de juger s'il s'agit d'une réelle méconnaissance des données scientifiques. En effet, on peut imaginer que dans certains cas une première prescription d'antibiotique à large spectre a été effectuée d'emblée, complétée par une seconde prescription après résultats de l'analyse bactériologique des urines et de l'antibiogramme.

Dans cette hypothèse, la durée totale réelle du traitement n'a pas pu être estimée dans notre étude.

L'autre situation observée à plusieurs reprises est constituée par des cas de dermo-hypodermites traitées durant 8 jours, au lieu des 10 à 21 jours préconisés par les recommandations officielles [16]. Dans ce cas, bien qu'estimée non conforme, la prescription peut malgré tout se justifier en l'absence de critère de gravité, si l'on se réfère aux données des dernières études sur le sujet. En effet, plusieurs auteurs suggèrent une réduction des durées de traitement, qui suppose un suivi rapproché du patient avec réévaluation de l'efficacité en fin de traitement [21].

Le choix de molécules inadaptées constitue l'autre cause importante de non-conformité.

On retrouve en particulier 8 cas d'otite ou de sinusite non maxillaire traitées par C3G ou amoxicilline-acide clavulanique, ou des sinusites maxillaires traitées par lévofloxacine [11].

À noter également : 5 cas de cystite aiguë simple traitées par ofloxacine, norfloxacine ou céfuroxime, alors qu'un traitement par fosfomycine en prise unique aurait été suffisant [15]. Ces prescriptions sont par ailleurs dans le même temps systématiquement non conformes quant à leur durée, allant de 8 à 10 jours.

Initialement, le protocole de recherche prévoyait d'analyser les ordonnances jugées conformes afin, lorsque la fourchette de durée préconisée était respectée, de situer la position des durées prescrites sur cette échelle. Cependant, le nombre insuffisant d'ordonnances conformes limitait les possibilités d'analyse de ces données, ne nous permettant pas d'étudier ces dernières.

Si l'on compare les cas d'ordonnances conformes en fonction de l'indication, on note des résultats un peu meilleurs concernant les infections des parties molles, sous-groupe pour lequel 33% des prescriptions sont conformes. Ceci s'explique par le cas de l'érythème chronique migrant, qui constitue un diagnostic purement clinique, avec une lésion cutanée typique facilement identifiable, associé à une recommandation de traitement claire et peu sujette à discussion [17]. L'association de ces facteurs explique un excellent taux de conformité, avec 3 ordonnances sur 4 en accord avec cette recommandation.

Les autres cas notables de conformité des prescriptions sont d'une part 4 cas d'infection urinaire masculine, traités 14 jours par ofloxacine en probabiliste ou par céfixime selon les résultats de l'antibiogramme sur une des ordonnances. Rapporté au nombre total de prescriptions pour des infections urinaires masculines, le taux de conformité reste cependant comparable au taux de conformité global (4 cas sur 16, soit 25 %).

D'autre part, on compte 5 cas de pneumopathie, traitée 8 jours pour 3 d'entre elles, 10 jours dans 1 cas et 14 jours dans le dernier cas. Les molécules utilisées étaient de l'amoxicilline dans 3 cas et de la roxithromycine dans 2 situations. Pour ces dernières, le prescripteur a rapporté spontanément ne pas avoir d'argument clinique ou radiologique en faveur d'une infection à pneumocoque, arguments qui l'auraient alors contraint à utiliser de l'amoxicilline. Ces situations suggèrent un autre axe d'amélioration des pratiques. Les recommandations proposent en effet 7 à 14 jours de traitement pour la pneumopathie aiguë communautaire [14]. Une durée de 7 jours aurait donc pu être envisagée dans ces 5 situations, d'autant plus qu'il n'y a aucun intérêt démontré à poursuivre le traitement plus longtemps [22].

3) En globalité

L'ensemble de ces résultats est à interpréter avec précaution.

En effet, il faut garder en tête que le nombre, calculé a priori, de sujets nécessaires à la représentativité de nos résultats n'a pas été atteint. Celui-ci était de 300 ordonnances de fluoroquinolones et 200 de prescriptions de plus de sept jours. De ce fait, la puissance de cette étude n'est pas suffisante.

De plus, la notion de conformité utilisée tout au long de cette recherche n'est basée que sur les recommandations de la société française d'infectiologie. Celles-ci ne sont pas systématiquement actualisées et peuvent dater de plus de cinq ans. Par ailleurs, leurs niveaux de preuve ne se valent pas et elles ne sont parfois pas strictement superposables aux recommandations des autres spécialités impliquées. Enfin, certaines situations non pas été retrouvées dans les directives officielles, l'interprétation de leur conformité s'est donc fait d'après la littérature.

À noter également que le diagnostic donné par les prescripteurs lors du rappel téléphonique n'a pas été ni discuté ni justifié. Il a été traité comme tel. Le fait de contacter les médecins par téléphone a pu induire des carences dans le recueil des données (interruption au cours d'une consultation, temps de réponse limité, réponse d'après le dossier informatique, etc.)

Enfin, cette étude reste limitée d'une part au bassin annécien d'un point de vue géographique et d'autre part à 2 semaines d'inclusion sur 52 d'un point de vue temporel. Cela se justifie par les contraintes pratiques de réalisation du plan d'exécution (2 investigateurs, 18 pharmacies, 705 kms^2, etc.)

Mais le design de cette étude nous semble relativement intéressant par rapport aux différents travaux de recherches réalisées jusqu'à présent, notamment sur les mêmes sujets. En effet, notre travail est multicentrique, ce qui confère une certaine représentativité quant aux habitudes de prescriptions. De plus, le tirage au sort des pharmacies a permis d'inclure des

zones aussi bien urbaines que rurales. La prospectivité de l'inclusion des ordonnances via les pharmacies et l'étalement du recueil sur deux saisons différentes apportent une valeur supplémentaire à nos résultats.

Par ailleurs, cette méthode d'approche place notre enquête en situation réelle de médecine de premier recours du fait de la collaboration avec les pharmacies et du fait de l'exclusion de toutes les ordonnances rédigées par des médecins non généralistes. Cela représente une des forces de notre travail et se situe dans la droite ligne des axes de progression proposés par les différentes instances politiques et scientifiques. Parmi elles, citons le groupe de travail spécial mandaté par le Ministère de la Santé sous la présidence du Dr Jean Carlet dans son rapport de septembre 2015 : « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques ».

Pour finir, il nous semble important et nécessaire de mettre en avant la très bonne participation des différents acteurs : pharmaciens, patients, prescripteurs, et notamment leur engouement véritable pour cet enjeu de santé publique.

Cela peut donc nous laisser imaginer, à plus large échelle, nationale par exemple, la possibilité de travaux similaires afin de poursuivre de façon collective les efforts de rationalisation de l'utilisation des antibiotiques.

THÈSE SOUTENUE PAR : Cécile HERICHER et Amélie JEGOUX

TITRE : **Non-conformité des prescriptions d'antibiotiques avec les recommandations scientifiques en médecine générale : focus sur l'utilisation des fluoroquinolones et les prescriptions de plus de sept jours.**

CONCLUSION

La question de la prescription d'une antibiothérapie revêt plusieurs aspects interagissant les uns avec les autres.

Un premier aspect « écologique », comprenant l'histoire de l'évolution des bactéries sous la pression antibiotique depuis la découverte de cette classe thérapeutique. Un deuxième aspect « pratique », incluant le maniement des molécules par les prescripteurs. Et enfin un aspect « médiatique », représentant la vision par le grand public, le patient en réalité, des maladies infectieuses et de leurs modalités de traitement.

La réponse au problème actuel d'émergence de bactéries multi-résistantes ne peut se faire de façon simpliste sur un seul de ces aspects et doit tenir compte de chacun des déterminants.

Des travaux de recherche sont donc absolument nécessaires dans l'ensemble de ces trois domaines. Mais afin d'obtenir des données solides, basées sur la science, de niveaux de preuve suffisamment puissants pour convaincre la communauté scientifique et non scientifique, ces travaux ne peuvent faire l'objet d'une seule et unique analyse.

Nous avons choisi dans cette étude d'axer nos efforts de compréhension sur le volet « pratique » en analysant le respect des recommandations existantes dans le champ de la médecine générale, d'une part concernant les modalités de recours à une précieuse famille

d'antibiotiques, les fluoroquinolones ; d'autre part en s'intéressant spécifiquement aux prescriptions de plus de sept jours.

Ce qui ressort en premier lieu dans ces deux axes de recherches, c'est un recours trop précoce - souvent en 1re intention et sans argument franc - et trop prolongé à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Or, on sait que ces deux éléments constituent un facteur non négligeable dans l'émergence des bactéries multi-résistantes.

Paradoxalement il ressort également, lorsque la situation le justifierait pourtant, une utilisation non optimale de ce genre d'antibiotiques du fait de durées de traitement insuffisantes : autre facteur de sélection de mutants résistants.

Ces constatations, déjà formulées depuis des années, ont abouti à l'élaboration de pistes d'optimisation des pratiques professionnelles :

- d'une part, l'amélioration des habitudes en médecine générale [23 ; 24 ; 25] : connaissance et mise en pratique des recommandations scientifiques, compréhension des différents mécanismes et facteurs d'antibiorésistance ;

- d'autre part, l'amélioration de la qualité de ces recommandations avec nécessaire actualisation d'après les dernières données de la science et simplification des schémas de traitement proposé en passant notamment par la diminution des fourchettes de durée des prescriptions conseillées.

Ces conclusions sont bien évidemment à mettre en parallèle avec différents travaux de recherche récents ou actuellement en cours, s'intéressant à d'autres volets de la prescription d'antibiotiques [26 ; 27].

(*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER
(*) Grenoble, le 15/09/17

14 IX 17

(*) LE DOYEN

(*) LE PRESIDENT DE LA THESE

(*) J.P. ROMANET

(*) PROFESSEUR

Pour le Doyen
et par délégation
Le Directeur de la Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

Professeur O.EPAULARD
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pôle Urgences Médecine Aiguë
N° RPPS 10003123717
CHU de GRENOBLE

DOCUMENT ANNEXE

Questionnaire téléphonique soumis aux prescripteurs

Acceptez-vous de prendre quelques minutes pour répondre à plusieurs questions ?

Question 1 : Concernant le (la) patient (e) ……, la prescription mentionne ….. . Pouvez-vous nous préciser à quelle indication correspond cette prescription ?

Question 2 : Pouvez-vous compléter les informations suivantes pour ce (tte) patient (e) :

- Âge ?
- Insuffisance rénale ?
- Allergie connue aux antibiotiques ?
- Interaction médicamenteuse contre-indiquée ?
- Terrain particulier (ATCD tendinopathies, BPCO, …)

Question 3 : Ce traitement était-il prescrit en probabiliste ? Ou bien était-il documenté ?

Question 4 : *uniquement si la réponse à la question 3 était « documenté ».* Pouvez-vous nous indiquer sur quel type de documentation ?

Question 5 : Ce traitement représentait-il un traitement de 1re ou 2e intention ?

Question 6 : *uniquement si la réponse à la question 5 était « 2e intention ».* Quelle est la durée totale de traitement pour cette indication ?

Question 7 : Avez-vous eu recours à un avis spécialisé ?

Question 8 : Voulez-vous nous faire part d'un commentaire quelconque supplémentaire ?

BIBLIOGRAPHIE

1 Mailles A. Les zoonoses.InVs .Février 2016

2 Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients : systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:c2096.

3 European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual report oft he European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm; 2014.

4 Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Etude BURDEN BMR, rapport – Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015.21p.

5 Carlet J, Shlemmer B. Consommation d'antibiotique et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance. Novembre 2015. 3p.

6 Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Paris. Septembre 2015. 150 p.

7 Etienne C, Pulcini C. Audit prospectif des prescriptions antibiotiques d'un

échantillon de médecins généralistes français. Nice, France: Université de Nice Sophia Antipolis; 2013.

8 Denes E, Prouzergue J, Ducroix-Roubertou S, Aupetit C, Weinbreck P. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Nov;31(11):3079-83.

9 Jonathan Toueg. Indications et évitabilité des fluoroquinolones en médecine générale. Etude d'un an de prescription dans un cabinet de loire-atlantique [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, DES de médecine générale].Nantes : faculté de médecine ; 2013.

10 Chastagner M, Gault M, Coudène JP, Desmerie C. Respect des contre-indications à la prescription des quinolones en médecine ambulatoire. Rev Med Ass Maladie. 2000 ; 1:27-32.

11 SPILF, SFP, GPIP. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Recommandations de bonne pratique. Novembre 2011.

12 AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.

13 CSHPF. Rapport du 5 septembre 2008 relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. 2008.

14 AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Mise au point. Juillet 2010.

15 SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation décembre 2015.

16 CMIT. Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques. In : Maladies Infectieuses et Tropicales. E. PILLY, 2010, N°ISBN : 978-2-916641-29-4.

17 Leroy J. Conduite à tenir devant une piqûre de tique. Franche-Comté. 2012.

18 CMIT. Diarrhée aigüe chez l'enfant et chez l'adulte (avec le traitement). In : Maladies Infectieuses et Tropicales. E. PILLY, 2016, N°ISBN : 978-2-916641-29-4.

19 Dempsey PP, Businger AC, Whaley LE, Gagne JJ, Linder JA. Primary care clinicians' perceptions about antibiotic prescribing for acute bronchitis: a qualitative study. BMC Fam Pract. 2014;15:194.

20 Grover ML, Mookadam M, Rutkowski RH, Cullan AM, Hill DE, Patchett DC, et al. Acute respiratory tract infection: a practice examines ist antibiotic prescribing habits. J Fam Pract. 2012 Jun;61(6):330-5.

21 Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. Medecine et Maladies Infectieuses. 2017 Mar 1;47(2):92-141.

22 Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S,. Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. The American Journal of Medicine. 2007 Sept;120(9):783-90.

23 Le Corvoisier P, Renard V, Roudot-Thoraval F, Cazalens T, Veerabudun K, Canoui-Poitrine F, et al. Long-term effects of an educational seminar on antibiotic prescribing by GP's: a randomised controlled trial. Br J Gen Pract. 2013 Jul;63(612):e455-64.

24 Nicolle E, Chinaud F, Pierre B, Escano G. Les prescriptions d'antibiotiques en ambulatoire en Alsace sur 22 mois entre 2008 et 2010. Pratique et organisation des soins. 2012; 43.

25 Fiona Wood, Christopher C Butler, Sharon A Simpson. Socially responsible antibiotic choices in primary care: a qualitative study of GPs‘ decisions to prescribe broad-spectrum and fluoroquinolone antibiotics. Family practice. 2007 Aug 28; 24(5):427-34.

26 Lee C-R, Cho ICH, Jeong BC, Lee SH. Stratégies to minimize antibiotic resistance. Int J Environ Res Public Health. 2013 Sept 12;10(9):4274-305.

27 Onteniente S, Fournet S. Déterminants de la prescription des antibiotiques en médecine générale : analyse qualitative dans la région du Centre Hospitalier Annecy-Genevois [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, DES de médecine générale]. Grenoble : 2017.