



**HAL**  
open science

# Les fluoroquinolones en médecine générale : évaluation des recommandations pour la bonne prescription en médecine de ville. Étude observationnelle dans la ville d'Amiens

Béadoum M'Baïtoloum

► **To cite this version:**

Béadoum M'Baïtoloum. Les fluoroquinolones en médecine générale : évaluation des recommandations pour la bonne prescription en médecine de ville. Étude observationnelle dans la ville d'Amiens. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02333301

**HAL Id: dumas-02333301**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02333301>**

Submitted on 25 Oct 2019

**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.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année 2019

N° 2019-88

**LES FLUOROQUINOLONES EN MEDECINE GENERALE :  
EVALUATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA BONNE PRESCRIPTION  
EN MEDECINE DE VILLE**

Étude observationnelle dans la ville d'Amiens

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement le 09 SEPTEMBRE 2019

Par

**Monsieur M'BAÏTOLOUM Bédoum, Michel**

Né le 07/03/1985 à Donetsk (Ukraine)

Président de Jury :

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

Juges :

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

**Madame le Professeur Nadine LEMAITRE**

**Monsieur le Docteur Youssef BENNIS**

Le directeur de thèse :

**Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX**



# **REMERCIEMENTS**

*A mon président de jury,*

*Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT*

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Maladies infectieuses et tropicales)*

*Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales*

*Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"*

*(D.R.I.M.E)*

*Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques*

*Vous me faites l'honneur de présider le jury pour la soutenance de ma thèse,*

*Veillez recevoir mes sincères remerciements*

*Ainsi que l'expression de ma profonde considération.*

*A mon juge,*

*Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Médecine interne*

*Vous me faites l'honneur, Monsieur, d'accepter d'être membre de ce jury,  
Je vous en remercie vivement et témoigne ici de ma respectueuse gratitude.*

*A mon juge,*

*Madame le Professeur Nadine LEMAITRE  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Bactériologie, virologie-hygiène hospitalière*

*Votre présence dans ce jury est un honneur,  
Veuillez recevoir, Madame, mes sincères remerciements  
Et ma respectueuse gratitude.*

*A mon juge,*

*Monsieur le Docteur Youssef BENNIS*  
*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier*  
*Pharmacologie clinique*

*Vous me faites l'honneur d'accepter d'estimer ce travail,*  
*Soyez garanti Monsieur, de mon profond respect*  
*Et de ma plus grande reconnaissance.*

*A mon directeur de thèse,*

*Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX  
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
Maladies infectieuses et tropicales*

*Merci de ton soutien et de ta disponibilité,  
Essentiels à l'aboutissement de ce travail.  
Sois assuré de mon respect et de ma reconnaissance.*

***A celle que j'aime, Priscillia,***

*Merci pour ton amour et ton soutien depuis toujours. Tu m'accompagnes depuis mes débuts d'étudiant jusqu'à cet aboutissement. Tu as toujours été présente pour moi. Tu es ma joie de vivre, mon bonheur. Tu m'as offert deux enfants merveilleux. Merci à toi.*

***A Armand et Brune,***

*Vous êtes mon trésor, mes plus beaux cadeaux de la vie. Vos rires et vos pleurs égayent mon quotidien. Je vous aime.*

***A Papa et Maman,***

*J'espère vous rendre fier. Vous m'avez toujours poussé vers l'avant et soutenu. Merci pour tout ça.*

***A Béatrice,***

*A ma sœur adorée, tu as toujours été dans mon cœur. Merci pour ton soutien.*

***A ma Babouchka,***

*Tu as toujours cru en moi. Merci pour ton soutien et ton aide indéfectible.*

***A ma belle-famille,  
Benoît, Cynthia, Justine, Anthime***

*Vous avez toujours été présents, Merci à vous.*

***A Martine,***

*Merci pour ta joie et ton humeur. Tu es une vraie maman poule.*

***A ma famille en Ukraine et au Tchad,***

*Loin de vous mais près du cœur merci pour votre soutien.*

***A mes tontons et tata qui m'ont toujours soutenu,***

***A mes cousins et cousines,***

*La liste est longue mais je pense à vous.*

***A tous mes amis,***

*Merci pour votre amitié et votre soutien.*

***A toute l'équipe de SOS médecins,***

*Merci pour votre aide et votre confiance.*

***Au Dr Saroufim et Dr Isard,***

*Merci de m'avoir fait découvrir les pathologies infectieuses et d'avoir initié ce travail*

***A tous les médecins qui ont participé à cette étude.***

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »*

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Abréviations et acronymes</i> .....  | <b>14</b> |
| <b>1 INTRODUCTION</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>1.1 Les quinolones</b> .....   | <b>17</b> |
| 1.1.1 Spectre utile.....  | 18        |
| 1.1.2 Biodisponibilité, absorption, cinétique .....                             | 20        |
| 1.1.3 Mécanisme d'action.....   | 20        |
| 1.1.4 Mécanismes de résistances et impact sur le microbiote .....               | 22        |
| 1.1.5 Principaux effets indésirables.....                                       | 26        |
| <b>1.2 Principales indications des Fluoroquinolones en ambulatoire</b> .....    | <b>28</b> |
| <b>2 METHODOLOGIE</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>2.1 OBJECTIF</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>2.2 METHODES</b> .....   | <b>32</b> |
| 2.2.1 Type d'étude : .....  | 32        |
| 2.2.2 Constitution de l'échantillon .....                                       | 32        |
| 2.2.3 Questionnaire .....   | 33        |
| 2.2.4 Critères d'inclusion.....   | 33        |
| 2.2.5 Critères d'exclusion.....   | 33        |
| 2.2.6 Critères étudiés.....   | 33        |
| 2.2.7 Analyse statistique.....  | 33        |
| <b>3 RESULTATS</b> .....  | <b>34</b> |
| <b>3.1 Description de la population</b> .....                                   | <b>35</b> |
| 3.1.1 Répartition par mode d'exercice.....                                      | 36        |
| 3.1.2 Répartition par le nombre d'acte quotidien .....                          | 36        |
| 3.1.3 Répartition par nombre de formation médicale continue (FMC).....          | 37        |
| <b>3.2 Pratique des médecins généralistes</b> .....                             | <b>37</b> |
| 3.2.1 Prescripteur d'antibiotiques .....  | 37        |
| 3.2.2 Les infections urinaires.....   | 40        |
| 3.2.3 Les infections pulmonaires.....   | 42        |
| 3.2.4 Habitudes de prescription.....  | 44        |
| 3.2.5 Antibiotiques critiques.....  | 45        |
| 3.2.6 Critères pour l'utilisation de fluoroquinolones.....                      | 47        |
| 3.2.7 Réévaluation.....   | 49        |
| <b>4 DISCUSSION</b> .....   | <b>52</b> |
| <b>4.1 Impact sur le microbiote – sélection de mutants résistants</b> .....     | <b>52</b> |
| <b>4.2 Réévaluation</b> .....   | <b>54</b> |
| <b>4.3 Facteurs influençant la prescription – usage des antibiotiques</b> ..... | <b>55</b> |
| <b>4.4 Limites de l'étude</b> .....   | <b>56</b> |
| 4.4.1 Biais de sélection.....   | 56        |
| 4.4.2 Biais de participation .....  | 56        |
| 4.4.3 Biais de déclaration .....  | 57        |
| <b>4.5 Perspectives</b> .....   | <b>57</b> |
| <b>5 CONCLUSION</b> .....   | <b>59</b> |
| <b>6 BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | <b>60</b> |

|          |                             |           |
|----------|-----------------------------|-----------|
| <b>7</b> | <b><i>RESUME</i></b> .....  | <b>65</b> |
| <b>8</b> | <b><i>ANNEXES</i></b> ..... | <b>67</b> |

## Abréviations et acronymes

- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament
- **ATB** : Antibiotique
- **BMR** : Bactérie multi résistante
- **C3G** : Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération
- **ECBU** : Examen cytbactériologique des urines
- ***E. coli*** : *Escherichia coli*
- **FMC** : Formation médicale continue
- **FQ** : Fluoroquinolone
- **FQAP** : Fluoroquinolone anti pneumococcique
- **IU** : Infection urinaire
- **MG** : Médecin généraliste
- **PAC** : Pneumopathie aigue communautaire
- **SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- **SPILF** : Société de pathologie infectieuse de langue française

# 1 INTRODUCTION

La lutte contre le développement des résistances aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique au niveau mondial, tant en santé humaine, qu'en santé animale (1).

En France, la tendance est à la hausse vis à vis de la consommation d'antibiotiques en ville, constatée depuis 2010, après une période de baisse (2000-2005), puis de relative stabilité (2005-2010). (1)

Notre pays, en 2016, se situait parmi les pays les plus consommateurs en Europe, juste derrière la Grèce et Chypre. Elle consomme 35% de plus que la moyenne européenne, trois fois plus que les pays les plus vertueux (2).

Cette surconsommation entraîne une dépense injustifiée qui va de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne à 441 millions d'euros par rapport aux pays les plus vertueux (2).

La consommation dans le secteur de ville représente en volume plus de 90% du total des antibiotiques consommés. Il existe des disparités suivant les régions, avec une consommation parmi les plus importantes dans notre région (2).

Le phénomène de résistance est un problème de santé public majeur, qui touche tous les pays. En France durant l'année 2012, 158 000 infections à bactérie multi résistante (BMR) sont survenues. Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3e génération (C3G) étaient responsables de 103 000 infections, soit 65 % du total. Le nombre de décès, en 2012, attribué à ces infections était de 12 500 (3). Il a été démontré que la consommation de fluoroquinolones (FQ) est un facteur de risque de résistance du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (4) et de résistance de divers bacilles à Gram négatif notamment *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* aux quinolones.

Il y a une prise de conscience du problème par les politiques, après trois plans nationaux entre 2002 et 2016 visant à baisser et améliorer l'usage des antibiotiques ainsi que promouvoir la recherche, une action européenne est actuellement en vigueur prenant dans sa globalité le problème d'antibiorésistance, « one Health », incluant la médecine humaine, vétérinaire et l'industrie (5).

Le combat contre l'antibiorésistance nécessite une réduction du volume de consommation mais cela implique une maîtrise de la consommation sur le plan qualitatif, ainsi l'agence nationale

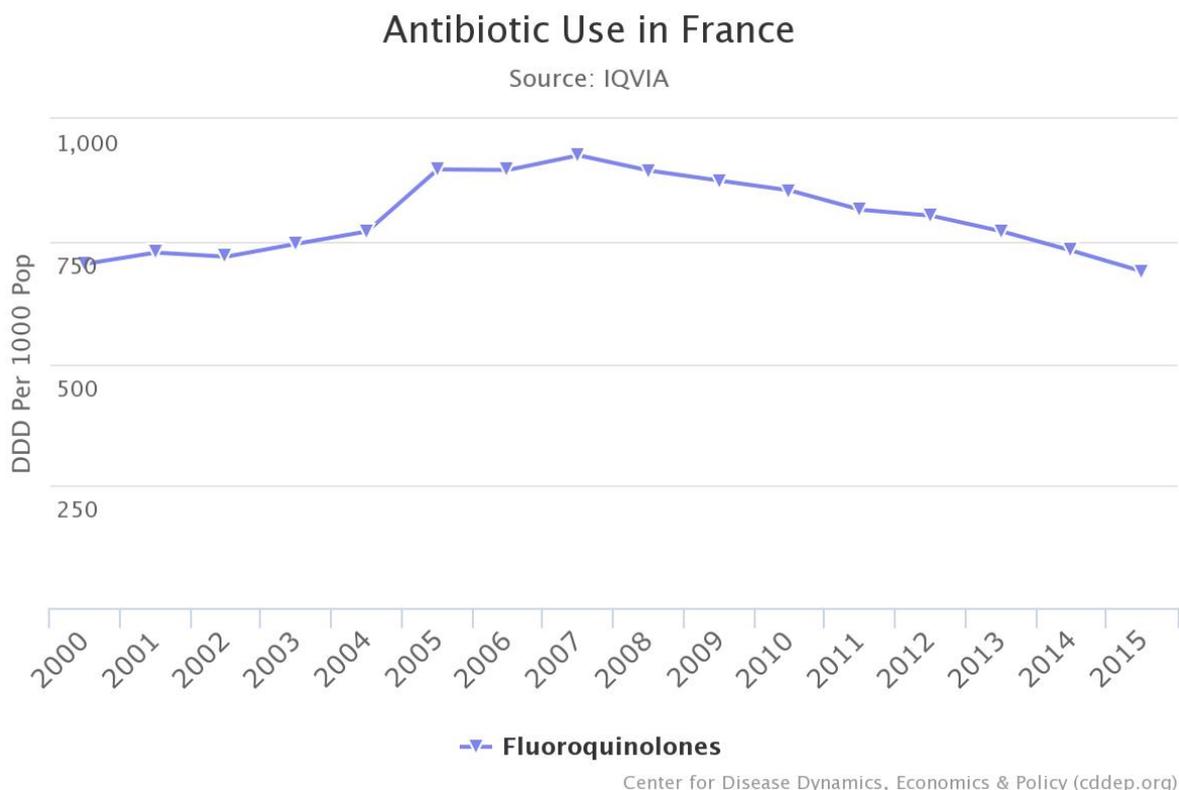
de sécurité du médicament (ANSM) a en 2013 défini la notion d'antibiotiques critiques en catégorisant deux classes, ceux particulièrement générateurs de résistances et ceux de derniers recours. Parmi les antibiotiques trois ont été classés comme importants pourvoyeurs de résistances, les fluoroquinolones, l'association amoxicilline-acide clavulanique et les céphalosporines (6).

Les fluoroquinolones, comme nous le verrons plus tard, constituent une famille d'antibiotiques dont l'efficacité est majeure. Cependant, il est nécessaire de prendre en compte leur effet collatéral sur le microbiote intestinal et l'évolution des résistances, de même que leur rapport risque/bénéfice, pour préserver leur usage dans les indications où elles paraissent essentielles.

## 1.1 Les quinolones

Les quinolones sont des molécules de synthèse, découvertes par Lesher en 1962 (première quinolone : l'acide nalidixique) (7). Dès 1984, le développement des fluoroquinolones a permis d'élargir le spectre bactérien et parallèlement d'élargir les indications de ces molécules, initialement réservées au traitement des infections urinaires. Par la suite la mise sur le marché de nouvelles fluoroquinolones anti-pneumococciques (Lévofoxacine en 1998 et Moxifloxacine en 2001) a entraîné une augmentation des prescriptions pour atteindre 800 millions de patients traités par quinolones dans le monde en 2010 (8). Aux États-Unis, les prescriptions de fluoroquinolones ont été multipliées par trois entre 1995 et 2002 (9). En France l'utilisation des fluoroquinolones est à la baisse depuis une dizaine d'années.

**Figure I : Utilisation des Fluoroquinolones en France**



### 1.1.1 Spectre utile (10)

Une première génération de quinolones d'activité limitée aux entérobactéries et au traitement d'infections urinaires, a succédé une seconde génération, les fluoroquinolones, avec une action élargie notamment aux staphylocoques et à *Pseudomonas*, et pour les dernières nées une activité anti-pneumococcique (FQ-AP). Selon leurs dates d'autorisation de mise sur le marché, on distingue les FQ les plus « anciennes » ; (péfloxacin (1984), norfloxacin (1985), ofloxacin (1986), ciprofloxacin (1987) des FQ plus récentes dites « anti-pneumococciques » ; (lévofloxacin (1998), moxifloxacin (2001)).

Désormais les quinolones dites de première génération n'ont plus aucune indication du fait de l'évolution des résistances. Elles ne doivent donc plus être utilisées.

**Tableau I** : Classification historique des quinolones et fluoroquinolones en France.

| DCI   | Exemple de nom de spécialité |
|---|------------------------------|
| <b>Quinolones de premières génération</b>     |                              |
| Acide nalidixique                             | Negram®                      |
| Acide oxolinique                              | Urotrate®                    |
| Acide pipémidique                             | Pipram®                      |
| Fluméquine                                    | Apurone®                     |
| <b>Fluoroquinolones</b>                       |                              |
| <b>Urinaires</b>                              |                              |
| Norfloxacin                                   | Noroxine®                    |
| Enoxacin                                      | Enoxor®                      |
| Loméfloxacine                                 | Logiflox®                    |
| <b>Systémiques</b>                            |                              |
| Péfloxacin                                    | Péflacine®                   |
| Ofloxacin                                     | Oflocet®                     |
| Ciprofloxacin                                 | Ciflox®                      |
| <b>Systémiques dites anti-pneumococciques</b> |                              |
| Lévofloxacin                                  | Tavanic®                     |
| Moxifloxacin                                  | Izilox®                      |

**Tableau II** : Fluoroquinolones présentant les meilleures activités *in vitro* vis-à-vis de différentes espèces bactériennes d'intérêt médical (données adaptées d'après les données publiées par l'EUCAST, l'ONERBA, les centres nationaux de référence (CNR) gonocoque, *Campylobacter*, *Haemophilus* et pneumocoques) (10)

| Espèces                              | Norfloxacine<br>** | Péfloxacine | Ofloxacine | Ciprofloxacine | Lévofloxacine | Moxifloxacine |
|--------------------------------------|--------------------|-------------|------------|----------------|---------------|---------------|
| Staphylocoques                       |                    | +           | +          |                | +             | +             |
| Streptocoques                        |                    |             |            |                | +             | +             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>      |                    |             |            |                | +             | +             |
| Entérobactéries*                     |                    |             |            | +              | +             |               |
| <i>Haemophilus influenzae</i>        |                    |             |            | +              | +             |               |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *       |                    |             |            | +              | +             |               |
| <i>Neisseria meningitidis</i>        |                    |             |            | +              | +             |               |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *      |                    |             |            | +              |               | Résistant     |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> *     |                    |             | +          | +              | +             | +             |
| <i>Campylobacter jejuni</i> *        |                    |             |            | +              | +             |               |
| <i>Campylobacter coli</i> *          |                    |             |            | +              | +             |               |
| <i>Legionella pneumophila</i>        |                    |             | +          | +              | +             | +             |
| Mycoplasmes,<br><i>Chlamydophila</i> |                    |             |            | +              | +             | +             |
| Bactéries anaérobies                 |                    |             |            |                |               | +             |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>    |                    |             |            |                |               | +             |

\* Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème (>10% de résistance acquise)

\*\* Antibiotique réservé au traitement des infections urinaires

### 1.1.2 Biodisponibilité, absorption, cinétique

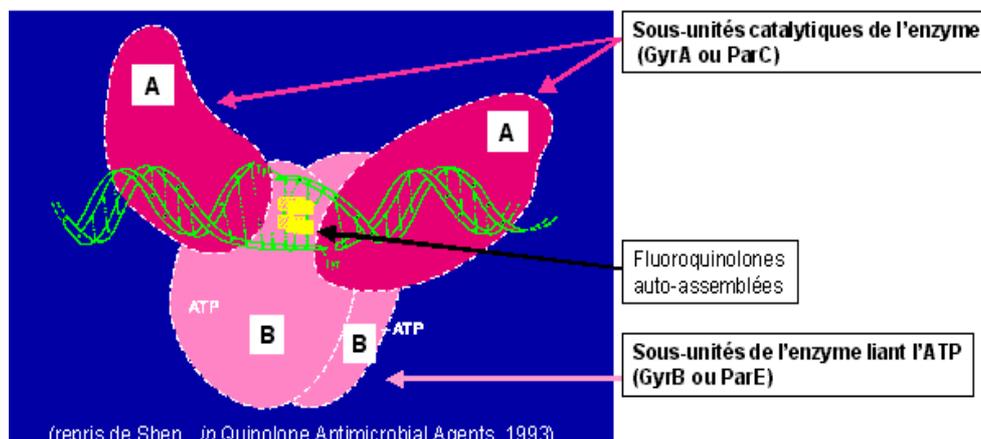
La biodisponibilité orale des FQ est excellente, variant de 70 % (ciprofloxacine) à près de 100% (ofloxacine lévofloxacine). Un traitement par voie orale peut être débuté d'emblée car il permet de maintenir un niveau comparable d'exposition à l'antibiotique administré par voie intraveineuse.

L'administration d'une fluoroquinolone au cours d'un repas ralentit son absorption, sans toutefois modifier la quantité totale résorbée. La prise de topiques intestinaux, anti-acides, supplémentation en fer et laitages diminuent l'absorption des fluoroquinolones par chélation nécessitant absolument une prise différée. La bactéricide des fluoroquinolones est rapide et est concentration-dépendante (11). Cette bactéricidie s'accompagne d'un effet post-antibiotique prolongé (12).

### 1.1.3 Mécanisme d'action (10)

Les FQ agissent en inhibant la réplication de l'ADN bactérien des espèces sensibles. (13) Leur cible sont les topo-isomérases de type II : l'ADN-gyrase cible principale chez les bactéries à Gram négatif, et la topo-isomérase IV, cible principale chez les bactéries à Gram positif. Chacune de ces 2 enzymes est constituée de 2 sous-unités sous forme de dimères, la sous-unité A étant responsable de l'activité catalytique (*GyrA* pour l'ADN gyrase et *ParC* pour la topo-isomérase IV) et la sous-unité B de la production d'énergie par hydrolyse de l'ATP (*GyrB* pour l'ADN gyrase et *ParE* pour la topo-isomérase IV).

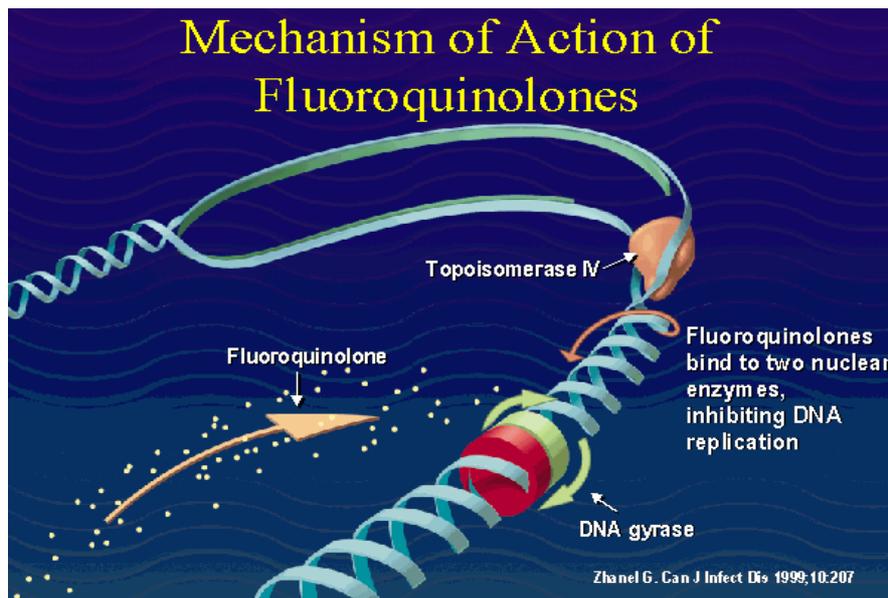
**Figure II :** Topo-isomerase type II constituée de 2 sous unités, cible des FQ



L'ADN gyrase permet le surenroulement négatif de la molécule d'ADN au moment de la réplication. La topoisomérase IV est plus spécifiquement impliquée dans la décaténation des chromosomes fils en fin de réplication.

Les FQ, en se fixant au niveau des complexes ADN gyrase et topoisomérase IV, bloquent leur activité, inhibent la réplication de l'ADN et aboutissent ainsi à la mort bactérienne.

**Figure III :** Mécanisme d'action des FQ (10)



Pour atteindre leur cible intra-cytoplasmique, les FQ pénètrent passivement dans la cellule bactérienne au travers de canaux protéiques (les porines) situés au niveau de membrane externe bactérienne, mais également au travers les lipides membranaires pour les plus lipophiles d'entre elles.

La perméabilité aux FQ varie en fonction des types de porines présents dans les différentes espèces bactériennes. La concentration de FQ dans les cellules bactériennes est la résultante de la perméabilité de la paroi bactérienne et de l'action de différents systèmes de pompes d'efflux qui expulsent par un système de transport actif l'antibiotique au travers de la membrane cytoplasmique, de la paroi bactérienne et de la membrane externe.

#### 1.1.4 Mécanismes de résistances et impact sur le microbiote

L'émergence des résistances est essentiellement liée à des mutations dans les cibles des FQ, c'est-à-dire l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Ces mutations peuvent se cumuler et aboutir à une résistance de haut niveau. D'autres mécanismes existent comme une surexpression des pompes à efflux, une imperméabilité de la membrane ou une protection des cibles par mécanismes plasmidiques (38).

Des systèmes d'efflux plasmidiques ont été décrits et majoritairement sur des plasmides portés par des souches d'origine vétérinaire. L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire jouerait donc un rôle important dans la sélection et la dissémination des mécanismes plasmidiques de résistance aux quinolones. (14)

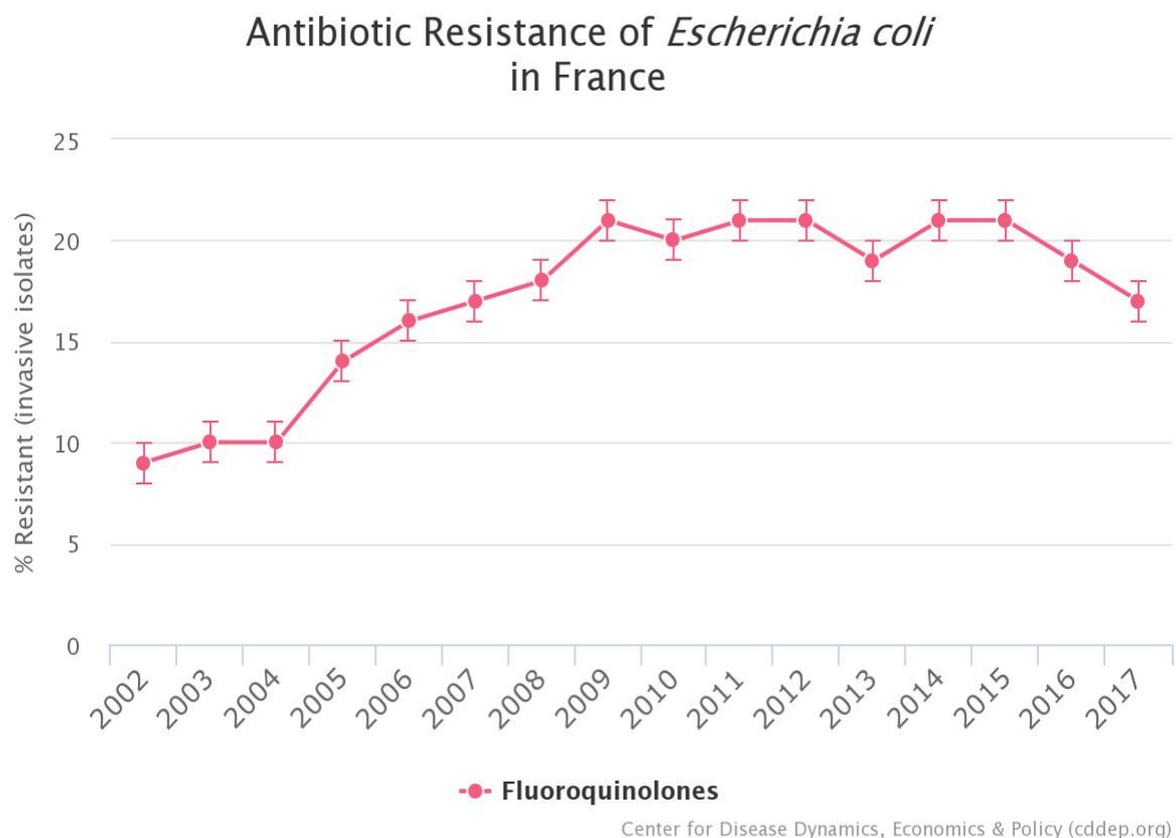
L'acquisition de la résistance bactérienne aux FQ est un phénomène qui se fait par étapes, avec l'accumulation progressive de mécanismes de résistance « en marches d'escalier », favorisée surtout par les prescriptions répétées de FQ. En pratique une bactérie rendue sensible ou intermédiaire peut avoir un premier niveau de résistance si la CMI est augmentée, du fait de l'acquisition des résistances par paliers, le risque de diminution de la bactéricidie et donc d'un éventuel échec thérapeutique est non négligeable ainsi que l'acquisition de résistances de haut niveau. (14)

La résistance est un phénomène de classe : quelle que soit la FQ utilisée, la résistance touchera la classe. Ainsi, la survenue de mutations engendrées par des prescriptions précédentes de FQ entraîne une diminution d'activité de l'ensemble de la classe et augmente le risque de sélectionner mutants résistants. L'explication principale repose sur l'impact des FQ sur les flores commensales qui accumulent les résistances au cours des différentes prescriptions. Les souches commensales peuvent soit devenir pathogènes ou transférer leurs mécanismes de résistance à des souches pathogènes. Enfin, elles peuvent également disséminer dans l'environnement et entre individus, notamment dans un environnement hospitalier (14). L'impact d'un traitement par fluoroquinolones sur le microbiote est donc majeur et devra être évalué à chaque prescription.

Plusieurs études concernant diverses espèces bactériennes montrent qu'un traitement récent par FQ est, à côté d'autres facteurs qui varient avec le type d'infection, un facteur constamment

associé avec l'isolement de bactéries résistantes aux FQ. (15-16)  
On a pu également montrer des relations entre l'importance de l'usage des FQ dans la communauté et la fréquence à l'hôpital des résistances aux FQ chez *E. coli*. De même l'importance de l'usage des FQ associée à l'émergence des résistances à la méticilline chez *S. aureus* (17).

**Figure IV** : Taux de résistance *E.coli* en France



**Tableau III** : Fréquence des résistances acquises aux FQ parmi les espèces naturellement sensibles (Sources : rapports d'activités de l'ONERBA 2015, données InVs et données des CNR gonocoque, *Campylobacter*, *Haemophilus* et pneumocoques). (10)

| Espèces                           | Fréquence des résistances acquises < 10%  | Fréquence des résistances acquises > 10%  |
|-----------------------------------|---|---|
| <i>Staphylococcus</i>             | <i>S. aureus</i> sensible à la méticilline : 5%<br><i>S. aureus</i> communautaire résistant à la méticilline : < 5% | <i>S. aureus</i> nosocomial résistant à la méticilline* : 90%                   |
| <i>Streptococcus</i>              | + (ND)  |   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | < 3% (0,5% en 2011)   |   |
| Entérobactéries*                  |   | > 10%<br><i>E. coli</i> : 18% des souches isolées dans les infections invasives |
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | < 0,1%  |   |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *    |   | 38%   |
| <i>Neisseria meningitidis</i>     | + (ND)  |   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *   | Résistance naturelle  | 30-40%  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> *  |   | 40-60%  |
| <i>Campylobacter jejuni</i> *     |   | 42%   |
| <i>Campylobacter coli</i> *       |   | 71%   |
| <i>Legionella pneumophila</i>     | + (ND)  |   |
| Mycoplasmes, <i>Chlamydia</i>     | + (ND)  |   |
| Bactéries anaérobies              | + (ND)  |   |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | + (ND)  |   |

\* Espèces ou groupe de souches pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème en 2011 (> 10% de résistance acquise)

ND : données chiffrées non déterminées, mais résistance rare.

Ainsi il faut (10) :

- Éviter de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés
- Ne pas prescrire des FQ de façon répétée chez un même patient, et tenir compte des antécédents de traitement par FQ, avec prise en compte d'une prescription antérieure d'une FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication de prescription (facteur important d'isolement de souche résistante)
- Choisir la FQ la plus active sur la bactérie isolée ou présumée responsable de l'infection
- Respecter la posologie recommandée de la FQ car elle permet d'obtenir les objectifs de concentration requis.
- Respecter la durée de traitement recommandée quand elles sont établies.
- Outre le profil de risques et de résistances, la prescription de FQ doit notamment faire considérer lieu de traitement : domicile, établissement d'hébergement pour personnes âgées, hôpital, ce d'autant que l'impact sur les flores commensales est d'autant plus à considérer que les personnes vivent en milieu « fermé »

### 1.1.5 Principaux effets indésirables (10)

Globalement, quelle que soit la molécule, le profil de tolérance des quinolones est moins bon que celui des bêtalactamines. C'est ainsi une raison supplémentaire et primordiale pour laquelle la prescription de cette famille d'antibiotique doit être limitée.

Certains effets indésirables fréquents sont communs à l'ensemble des antibiotiques :

- fréquent : nausées, diarrhées, maux de tête, insomnies, déséquilibre glycémique chez le diabétique
- plus rares : hypersensibilité pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie, sélection de bactéries résistantes, infection à *Clostridium difficile*, saignement chez les patients sous anti-vitamine K...

D'autres effets indésirables sont communs à tous les composés de cette famille mais surviennent à des fréquences variables en fonction des molécules, des doses utilisées et de la durée du traitement (10) :

- Atteintes du cartilage articulaire des grosses articulations chez les animaux en croissance. C'est la raison essentielle de la contre-indication relative de l'ensemble des quinolones chez l'enfant et la femme enceinte.

- Allongement de l'espace QT et torsade de pointe

Les FQ sont stratifiées en 3 groupes en fonction de leur risque d'induire une prolongation de l'intervalle QT :

Groupe 1 : FQ ayant démontré un potentiel réel à prolonger régulièrement l'intervalle QT : La seule molécule classée dans ce groupe est la Moxifloxacine

Le profil de toxicité cardiaque de la Moxifloxacine est particulièrement bien connu

Groupe 2 : FQ associées à un faible potentiel à prolonger l'intervalle QT. Ce groupe comporte la Lévofloxacine, la Norfloxacine et l'ofloxacine.

Groupe 3 : FQ associées à un très faible potentiel à prolonger l'intervalle QT, ou pour lesquelles il n'est pas possible de conclure définitivement en l'absence de données pré-clinique pertinentes. Ce groupe comporte l'énoxacine, la péfloxacine.

- Atteinte tendineuse incluant des ruptures des tendons d'Achille. Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés, en cas de corticothérapie associée, et les sujets greffés. Elle doit conduire à prévenir les patients de cette éventualité et à arrêter le traitement devant des douleurs tendineuses même modeste.
- Hépatotoxicité, si l'élévation des transaminases est relativement fréquente, des atteintes cytolytiques ou cholestatiques plus sévères ont été rapportés.
- Photosensibilisation : Elle doit conduire à recommander l'absence d'exposition solaire pendant la durée du traitement.
- Atteintes neurologiques diverses ; neuropathie périphérique, convulsions, troubles psychiatriques survenant plus fréquemment chez des sujets prédisposés (épilepsie, troubles psychiatriques préexistants, antécédents d'accident vasculaire...
- Augmentation du risque d'anévrisme de l'aorte abdominale et de dissection aortique (18)

## 1.2 Principales indications des Fluoroquinolones en ambulatoire (10)

### **Cystite aigue simple (19)**

Les fluoroquinolones ne sont plus recommandées depuis l'actualisation 2017 des recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) pour le traitement des cystites aiguës simples ou à risque de complications ou récidivantes. La résistance à ces antibiotiques est devenue globalement préoccupante avec un surrisque bien documenté pour les patients ayant été exposés à cette famille d'antibiotiques dans les 6 derniers mois, et quelle qu'en ait été l'indication. Outre leurs effets indésirables, il est impératif d'épargner cette classe pour d'autres infections plus graves.

### **Pyélonéphrite aigue simple, sans signe de gravité (19)**

Traitement probabiliste :

les fluoroquinolones peuvent être utilisées, au même titre que les C3G injectables, en première intention, par voie orale, en absence d'exposition aux fluoroquinolones dans les 6 derniers mois.

Le traitement de relais doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme, pour une durée de 7 jours sous fluoroquinolones.

### **Pyélonéphrite aigue (PNA) à risque de complication, sans signe de gravité (19)**

Traitement probabiliste :

L'antibiothérapie probabiliste des PNA à risque de complication mais sans signe de gravité tient compte d'un risque plus élevé d'antibiorésistance, pouvant dépasser les 10 % pour la classe des FQ.

Ainsi, les C3G parentérales sont à privilégier par rapport aux FQ. Elles peuvent toutefois encore être utilisées, en alternative aux C3G injectables, en première intention en absence d'exposition aux FQ dans les 6 derniers mois.

Traitement de relais :

Le choix de l'antibiothérapie est identique aux PNA simples sans signe de gravité.

## **Infections urinaires (IU) masculines (19)**

Les FQ sont les antibiotiques de référence pour le traitement des IU masculines en raison de leur excellente diffusion prostatique. Elles sont à privilégier pour le traitement des IU masculines documentées à bactérie sensible, même lorsque d'autres molécules à spectre plus étroit sont disponibles en tenant, toutefois, compte des expositions antérieures, au même titre que le cotrimoxazole car ils permettent une réduction de la durée du traitement.

## **Pneumonies aiguës communautaires (PAC) non sévères (20)**

- Les FQ ne sont jamais indiquées chez l'adulte sain en 1ère intention car inefficace sur le pneumocoque.
- Les FQ anti-pneumococciques peuvent être utilisées en 2ème intention, chez l'adulte sain, en cas d'échec à 48 heures d'un traitement initial (amoxicilline ou macrolide) dont le spectre ne couvre pas à la fois le pneumocoque et les germes atypiques, une alternative intéressante étant l'association amoxicilline + macrolide.
- Les FQ anti-pneumococciques peuvent être utilisées en première intention chez l'adulte avec comorbidités et le sujet âgé lorsque l'usage de l'amoxicilline + acide clavulanique ou des céphalosporines parentérales est jugé inapproprié (allergie avérée et grave aux bêtalactamines contre indiquant formellement leur utilisation).

## **Exacerbation Aigue des Broncho-Pneumopathies Chroniques Obstructives (20)**

- Chez les patients qui, en dehors de toute exacerbation, sont indemnes de dyspnée ou ne présentent qu'une dyspnée modérée (VEMS > 30% des valeurs prédites d'après les épreuves fonctionnelles respiratoires), les antibiotiques ne sont pas indiqués.
- Chez les patients qui, en dehors de toute exacerbation, présentent une dyspnée au moindre effort ou une dyspnée de repos (VEMS < 30% des valeurs prédites d'après les épreuves fonctionnelles respiratoires), les FQ anti-pneumococciques ne peuvent être utilisées en première intention, seulement en alternative à l'amoxicilline-acide clavulanique et des céphalosporines de 3ème génération injectables (allergie avérée et grave aux bêtalactamines contre indiquant formellement leur utilisation)

### **Indications des FQ en ORL : sinusites aiguës (10)**

Les FQ ne sont pas indiquées, sauf en cas de sinusites radiologiquement et/ou bactériologiquement documentées lorsqu'aucun autre antibiotique adéquat ne peut être utilisé ou en cas d'échec thérapeutique documenté.

Une FQ anti-pneumococcique (lévofloxacin, moxifloxacin) constitue une alternative à l'amoxicilline + acide clavulanique pour le traitement curatif des sinusites aiguës dans les situations cliniques les plus sévères mais il s'agit de prescriptions réservées aux spécialistes.

### **Diarrhée aiguë bactérienne (10)**

Un antibiotique est recommandé si une infection bactérienne est suspectée, devant un syndrome dysentérique, ou en cas de signe de gravité.

Le traitement antibiotique dans ce cas est débuté après documentation bactériologique lorsqu'il s'agit d'un cas isolé, sans attendre le résultat de la coproculture en cas de cas symptomatiques groupés autour d'un cas confirmé bactériologiquement. En cas de gastro-entérites survenant en EHPAD, le traitement antibiotique doit être commencé après avoir effectué un examen bactériologique des selles mais sans en attendre les résultats (21)

L'antibiothérapie de choix est une FQ par voie orale sauf en cas de suspicion de diarrhée à germes résistants telle qu'une diarrhée à *Campylobacter jejuni* résistant aux FQ ou une diarrhée à *Clostridium difficile* ou de *Salmonelle*. Dans le cas particulier du voyageur, une antibiothérapie est indiquée dans les formes moyennes ou sévères, fébriles ou avec selles glairo-sanglantes (syndrome dysentérique). Une FQ sera prescrite sauf en cas de diarrhée survenant au retour d'Asie, en raison du niveau élevé de résistance des shigelles et des *Campylobacter* aux FQ dans cette région.

### **Urétrites et cervicites non compliquées dues au gonocoque (22)**

En raison de la résistance du gonocoque aux FQ, ces molécules ne peuvent plus être utilisées en traitement probabiliste des urétrites et cervicites.

Parmi les FQ, seule la ciprofloxacine pourrait être utilisée sous réserve d'une documentation bactériologique et après une vérification de l'efficacité par antibiogramme, situation incompatible avec un traitement probabiliste.

### **Infections cutanées et des parties molles (23-24)**

Il n'y a pas d'indication à utiliser les FQ en 1ère intention dans les infections cutanées y compris dans les situations de plaies traumatiques.

La prescription de FQ en probabiliste n'est pas recommandée au cours des infections de la peau et des parties molles du pied chez les patients diabétiques.

La relation entre une utilisation inappropriée des fluoroquinolones, le développement de résistances et le risque augmenté d'échec thérapeutique qui y est associé doit conduire à promouvoir un usage raisonné et pertinent de ces molécules. (25-27)

Peu d'études ont été réalisées en ville pour évaluer la connaissance et l'utilisation de cette classe d'antibiotique, avec une actualité riche en ce qui concerne les effets secondaires (28-29)

C'est pourquoi nous avons entrepris d'interroger des médecins généralistes (MG) amiénois afin de savoir s'ils connaissent les recommandations d'utilisation des fluoroquinolones en médecine ambulatoire.

## 2 METHODOLOGIE

### 2.1 OBJECTIF

L'objectif principal est d'évaluer la connaissance des recommandations pour l'utilisation des fluoroquinolones dans les deux pathologies principales en ambulatoire qui sont les infections urinaires et pulmonaires.

Les objectifs secondaires sont :

- Évaluer leur utilisation
- Évaluer la notion de résistance
- Évaluer les facteurs de prescriptions de cette classe

### 2.2 METHODES

#### 2.2.1 Type d'étude :

Quantitative, observationnelle consistant à évaluer les connaissances des médecins généralistes amiénois sur la base d'un questionnaire.

#### 2.2.2 Constitution de l'échantillon

Il a été décidé de recueillir les données de manière orale en soumettant les questions aux médecins lors d'un entretien. Cette méthode a pour but de limiter le biais de participation favorisant les bons répondants souvent constatés lors d'un recueil postal ou internet, mais également de favoriser l'exhaustivité des données.

Cette étude a été réalisée dans la ville d'Amiens auprès des médecins généralistes installés ou leurs remplaçants en exercice sur les mois d'octobre, novembre et décembre 2018, sur un échantillon aléatoire de 50 médecins.

### 2.2.3 Questionnaire

Le questionnaire comportait 56 questions (Annexe 1) : vingt questions fermées à réponse unique, deux questions ouvertes ; quatre groupes de questions utilisaient une échelle de Likert à quatre points.

Il a été au préalable testé sur 2 médecins pour affiner et clarifier les questions.

### 2.2.4 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient être MG en activité, installé ou remplaçant exerçant sur Amiens.

### 2.2.5 Critères d'exclusion

Les MG retraités, homéopathes, mésothérapeutes ou acupuncteurs étaient exclus.

### 2.2.6 Critères étudiés

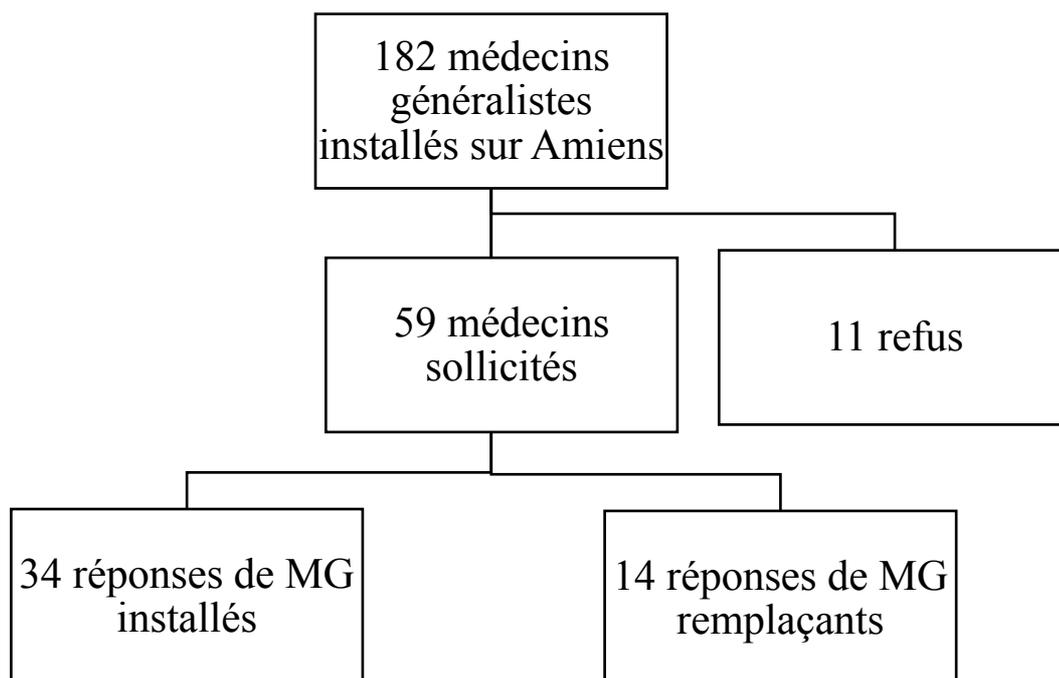
- Connaissance des recommandations actuelles des fluoroquinolones en médecine ambulatoire dans les deux principales pathologies en ambulatoire que sont les infections urinaires et les pneumopathies aiguës.
- Habitudes de prescription
- Les facteurs influençant l'utilisation des fluoroquinolones
- Résistance bactérienne
- Caractéristiques de la population

### 2.2.7 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel sphinx.

La comparaison entre les différents groupes a été effectuée par test du Khi2 pour les variables qualitatives. Pour tous les tests, le seuil de significativité retenu était de 0,05.

### 3 RESULTATS



### 3.1 Description de la population

Cette étude a été réalisée auprès de 8 femmes (16,7%) et 40 hommes (83,3%).

Le groupe 35-55 ans était majoritaire, représentant 54,2 % de l'étude.

Onze médecins ont refusé l'entretien car manque de temps dans la majorité (8 refus) ou refus simple de participer à un entretien oral (2 refus) et un cas de refus car non intéressé par le sujet.

**Tableau IV** : Description de la population étudiée comparée à la population générale et amiénoise de médecin généraliste

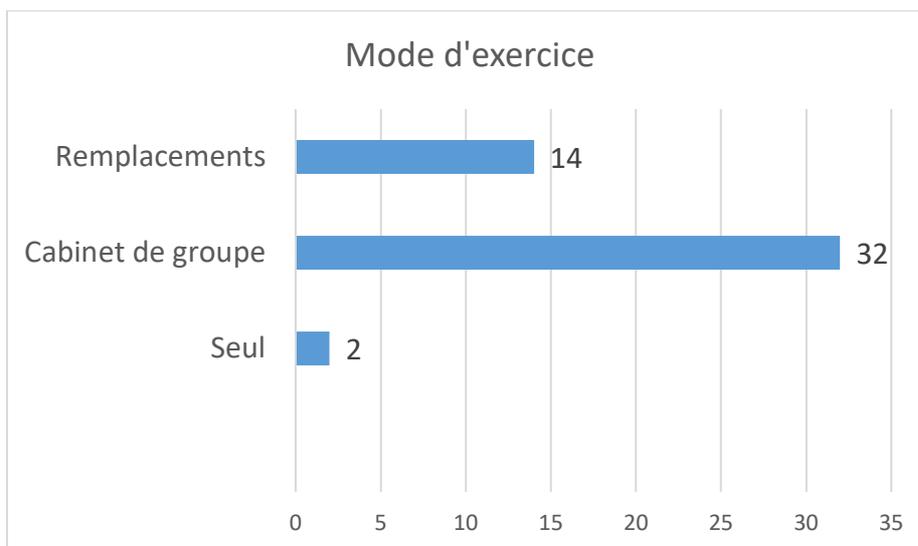
| CATEGORIE                   | Nombre |                     |        | %      |                     |        |
|-----------------------------|--------|---------------------|--------|--------|---------------------|--------|
|                             | AMIENS | MEDECINS INTERROGES | FRANCE | AMIENS | MEDECINS INTERROGES | FRANCE |
| <b>MOINS DE 35 ANS</b>      | 24     | 12                  | 9 542  | 12,9   | 25                  | 16,0   |
| <b>35 55 ANS</b>            | 75     | 26                  | 17 526 | 40,4   | 54,2                | 29,4   |
| <b>55 A 59 ANS</b>          | 87     | 10                  | 32 506 | 46,8   | 20,8                | 54,5   |
| <b>TOTAL</b>                | 186    | 48                  | 59 574 | 100,0  | 100                 | 100,0  |
| <b>TAUX DE FEMINISATION</b> | 67     | 8                   | 22 455 | 36     | 16,7                | 37,7   |

Source : Fichier National des Professionnels de Santé - 2017

### 3.1.1 Répartition par mode d'exercice

Les médecins interrogés appartenait majoritairement à un cabinet de groupe  
34 médecins installés soit 18,6% de la population des médecins généralistes installés  
amiénoise.

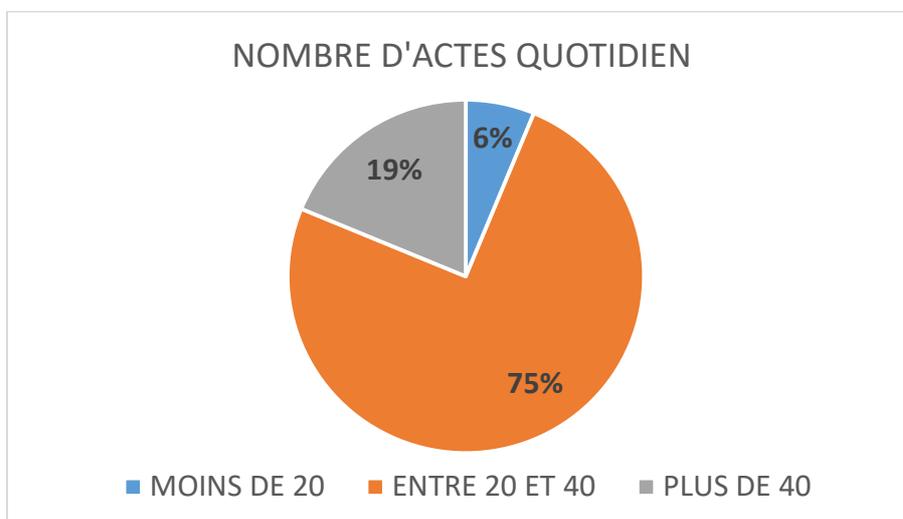
**Figure V :** Mode d'exercice de l'échantillon



### 3.1.2 Répartition par le nombre d'acte quotidien

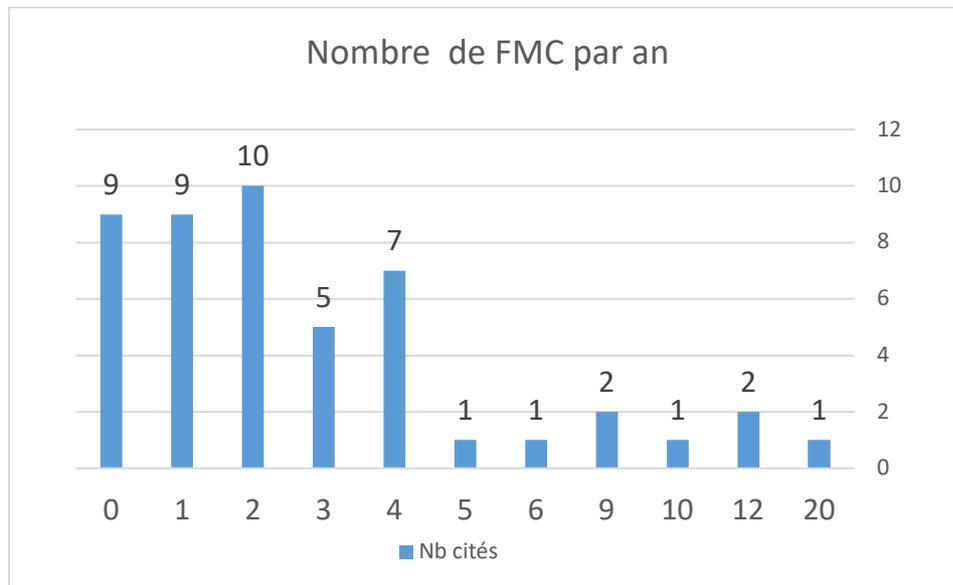
Le groupe 20-30 actes par jour était majoritaire, représentant 75 % des médecins interrogés

**Figure VI :** Nombre d'acte quotidien de l'échantillon



### 3.1.3 Répartition par nombre de formation médicale continue (FMC)

**Figure VII** : Nombre de FMC réalisé par an



Le nombre de FMC est prédominant dans la tranche 0 à 4 par an

## 3.2 Pratique des médecins généralistes

### 3.2.1 Prescripteur d'antibiotiques

Les deux premières questions évaluaient la manière dont les médecins se considèrent vis-à-vis de leur volume de prescription. Tout d'abord les antibiotiques dans leur ensemble et plus précisément la classe des fluoroquinolones.

Le groupe qui se présente comme gros prescripteurs d'antibiotiques est minoritaire avec 41,7% des déclarants, mais sans de différence significative.

A contrario celui des gros prescripteurs de FQ était largement minoritaire.

**Tableau V** : Volume de prescription antibiotique et FQ

|              | <b>Gros prescripteurs d'antibiotiques</b> |         | <b>Gros prescripteur de FQ</b> |          |
|--------------|---|---------|--------------------------------|----------|
| <b>OUI</b>   | 20  | (41,7%) | 2                              | (4,2%)   |
| <b>NON</b>   | 28  | (58,3%) | 46                             | (95,8 %) |
| <b>Total</b> | 48  |         | 48                             |          |

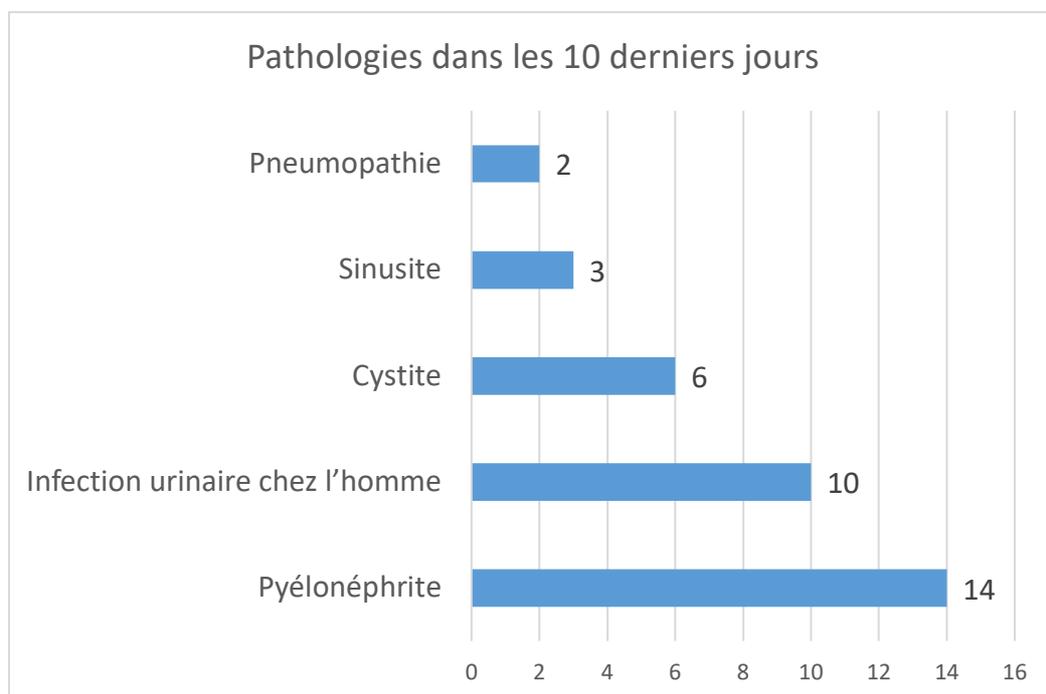
**Tableau VI** : Croisement des données entre âge et volume de prescription

|                     | <b>AGE</b> | <b>MOINS DE 35</b> | <b>35-55 ANS</b> | <b>PLUS DE 55</b> | <b>TOTAL</b> |
|---------------------|------------|--------------------|------------------|-------------------|--------------|
| <b>GROS</b>         |            | <b>ANS</b>         |                  | <b>ANS</b>        |              |
| <b>PRESCRIPTEUR</b> |            |                    |                  |                   |              |
| <b>OUI</b>          |            | 1                  | 13               | 6                 | 20           |
| <b>NON</b>          |            | 11                 | 13               | 4                 | 28           |
| <b>TOTAL</b>        |            | 12                 | 26               | 10                | 48           |

On constate que les moins de 35 ans se déclaraient majoritairement faibles prescripteurs d'antibiotiques ( $p=0,02$ ).

Les médecins ayant effectué une prescription de FQ dans les 10 derniers jours (période d'étude entre octobre et décembre 2018), représentent 72,9 % des déclarants. Parmi ceux-ci les indications ont été recherchées.

**Figure VIII :** Indications des FQ dans les prescriptions des 10 derniers jours (classé par nombre de citation)



### 3.2.2 Les infections urinaires

**Tableau VII :** Utilisation des FQ en probabiliste dans la cystite et dans les infections urinaires fébriles

| <b>UTILISATION DES FQ<br/>EN PROBABILISTE</b> | <b>CYSTITE</b> | <b>INFECTIONS URINAIRES<br/>FEBRILES</b> |
|---|----------------|--|
| <b>JAMAIS</b>                                 | 17 (35,4%)     | 2 (4,2%)                                 |
| <b>1ERE INTENTION</b>                         | 8 (16,7%)      | 39 (81,3%)                               |
| <b>2EME INTENTION</b>                         | 21 (43,8%)     | 6 (12,5%)                                |
| <b>3EME INTENTION</b>                         | 2 (4,2%)       | 1 (2,1%)                                 |

**Tableau VIII :** Perception de l'efficacité des FQ dans les pathologies urinaires

| <b>EFFICACTITE DES FQ DANS LES PATHOLOGIES URINAIRES</b> | <b>CITATIONS</b> |
|--|------------------|
| <b>OUI</b>   | 47               |
| <b>NON</b>   | 1                |

**Tableau IX :** Utilisation de FQ en 1ere intention dans la cystite simple

| <b>FQ EN 1ERE INTENTION DANS LA CYSTITE SIMPLE</b> | <b>CITATIONS</b> |
|--|------------------|
| <b>OUI</b>   | 4                |
| <b>NON</b>   | 44               |

**Tableau X :** Dans la PNA et les infections urinaires masculines simples, place en probabiliste des FQ en 1ere intention

| <b>UTILISATION EN 1 ERE INTENTION</b> | <b>PYELONEPHRITE SIMPLE</b> | <b>INFECTIONS URINAIRES MASCULINES SIMPLES</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| <b>OUI</b>                            | 38 (79,2 %)                 | 41 (85,4%)                                     |
| <b>NON</b>                            | 10 (20,8%)                  | 6 (12,5%)                                      |
| <b>NSP</b>                            | 0                           | 1 (2,1%)                                       |

### 3.2.3 Les infections pulmonaires

L'évaluation s'est faite sur les infections pulmonaires traitées en ambulatoire, donc les pneumopathies aiguës communautaires non sévères. Afin d'éviter la confusion il a été directement précisé l'utilisation des FQ avec une activité anti-pneumococcique.

**Tableau XI : Perception de l'efficacité des FQ AP dans les PAC**

| <b>EFFICACITE DES FQ DANS LES PATHOLOGIES PULMONAIRES</b> | <b>CITATIONS</b> |
|---|------------------|
| <b>OUI</b>  | 39               |
| <b>NON</b>  | 5                |
| <b>NSP</b>  | 4                |

**Tableau XII : Utilisation des FQ en probabiliste dans la PAC**

| <b>UTILISATION DES FQ EN PROBABILISTE DANS LA PAC</b> | <b>CITATIONS</b> | <b>%</b> |
|---|------------------|----------|
| <b>JAMAIS</b>   | 12               | 25       |
| <b>1ERE INTENTION</b>                                 | 0                | 0        |
| <b>2EME INTENTION</b>                                 | 27               | 56,3     |
| <b>3EME INTENTION</b>                                 | 9                | 18,8     |

Dans la PAC non sévère du sujet sain les FQAP ont une place en probabiliste en 1ere intention et 2eme intention ?

**Tableau XIII : place des FQ-AP dans la PAC**

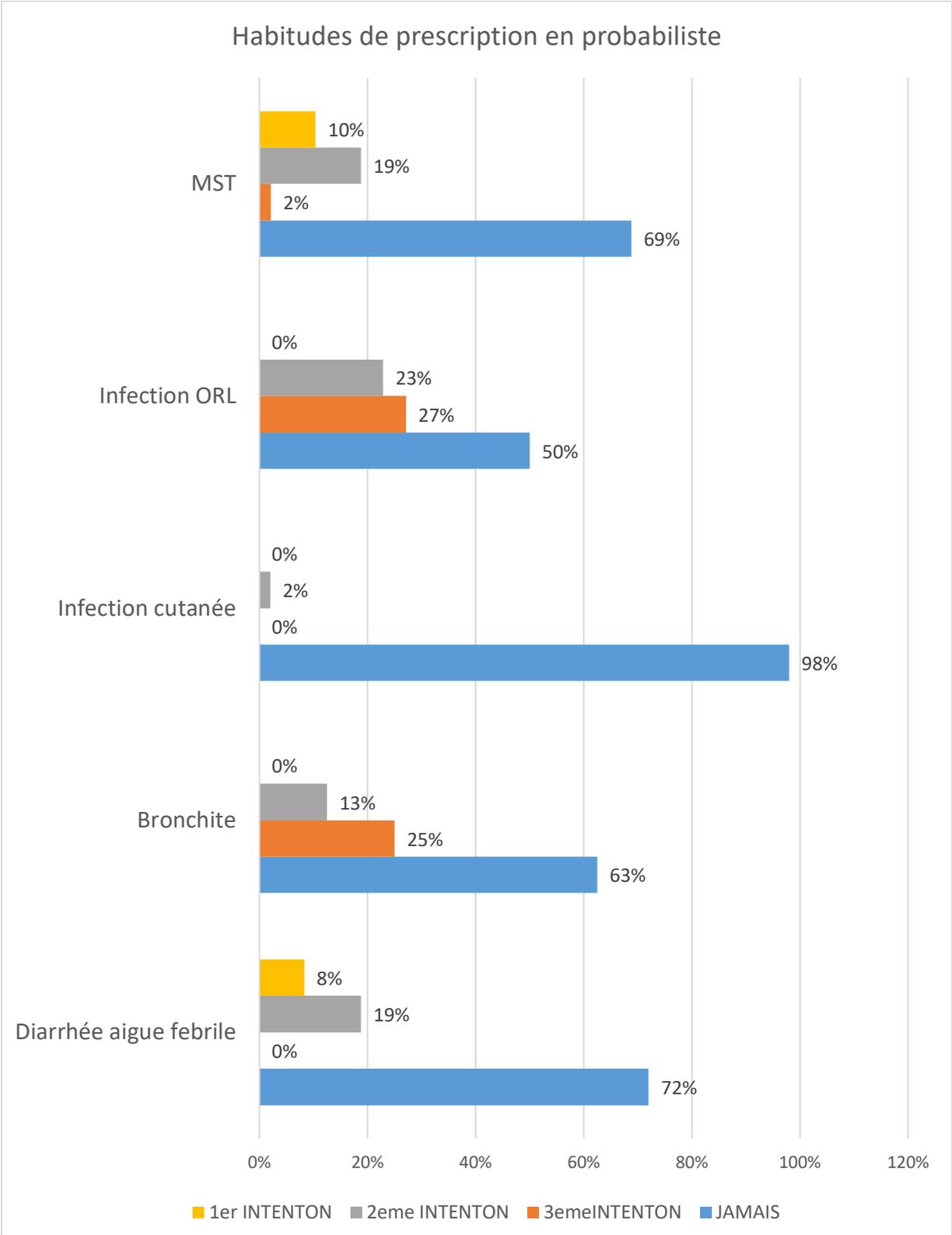
| <b>PAC NON SEVERE DU SUJET SAIN</b> | <b>1ERE INTENTION</b> | <b>2EME INTENTION</b> |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>OUI</b>                          | 1 (2,1%)              | 34 (70,8%)            |
| <b>NON</b>                          | 46 (95,8%)            | 12 (25%)              |
| <b>NSP</b>                          | 1 (2,1%)              | 2 (4,2%)              |

**Tableau XIV : PAC non sévère du sujet âgé ou avec comorbidités les FQAP ont une place en probabiliste en 1ere intention si d'allergie aux beta lactamines.**

| <b>FQ EN 1ERE INTENTION DANS LA PAC NON SEVERE DU SUJET AGE OU COMORBIDITES EN CAS DALLERGIE</b> | <b>CITATIONS</b> | <b>%</b> |
|--|------------------|----------|
| <b>OUI</b>   | 25               | 52,1     |
| <b>NON</b>   | 21               | 43,8     |
| <b>NSP</b>   | 2                | 4,2      |

### 3.2.4 Habitudes de prescription

Figure IX : Habitudes de prescription des FQ



### 3.2.5 Antibiotiques critiques

**Tableau XV :** Connaissance de la notion d'antibiotiques critiques

| <b>NOTION D'ATB CRITIQUES</b> | <b>CITATIONS</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------|------------------|----------|
| <b>NON</b>                    | 37               | 77       |
| <b>OUI</b>                    | 11               | 23       |

**Tableau XVI :** FQ Antibiotiques critiques

| <b>FQ ATB CRITIQUES</b> | <b>CITATIONS</b> | <b>%</b> |
|-------------------------|------------------|----------|
| <b>OUI</b>              | 12               | 25       |
| <b>NON</b>              | 2                | 4,2      |
| <b>NSP</b>              | 34               | 70,8     |

- En comparant avec le volume de prescriptions, les médecins ne connaissant pas la notion d'antibiotiques critiques sont majoritairement des gros prescripteurs d'antibiotiques ( $p = 0,013$ ), il n'a pas été mis de différence sur ceux qui connaissent la notion.
- Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en comparant avec le sexe
- La notion d'antibiotique critique était connue majoritairement dans le groupe moins de 35 ans ( $p = 0,04$ )

**Tableau XVII :** Nombre de jours nécessaires depuis la dernière prise de FQ avant de pouvoir prescrire une nouvelle FQ en probabiliste (classé par nombre de citation)

| <b>NOMBRE DE JOURS</b> | <b>CITATIONS</b> | <b>%</b> |
|------------------------|------------------|----------|
| <b>180</b>             | 18               | 37,5%    |
| <b>0</b>               | 10               | 20,8%    |
| <b>30</b>              | 9                | 18,8%    |
| <b>90</b>              | 5                | 10,4%    |
| <b>365</b>             | 1                | 2,1%     |
| <b>60</b>              | 1                | 2,1%     |
| <b>21</b>              | 1                | 2,1%     |
| <b>15</b>              | 1                | 2,1%     |
| <b>7</b>               | 1                | 2,1%     |
| <b>2</b>               | 1                | 2,1%     |

Seul 37,5 % des médecins connaissaient le délai de 6 mois nécessaire entre deux prescriptions de FQ de manière probabiliste.

Le croisement des données entre la connaissance de la notion d'antibiotique critique et le nombre de FMC ne montre pas de différence significative.

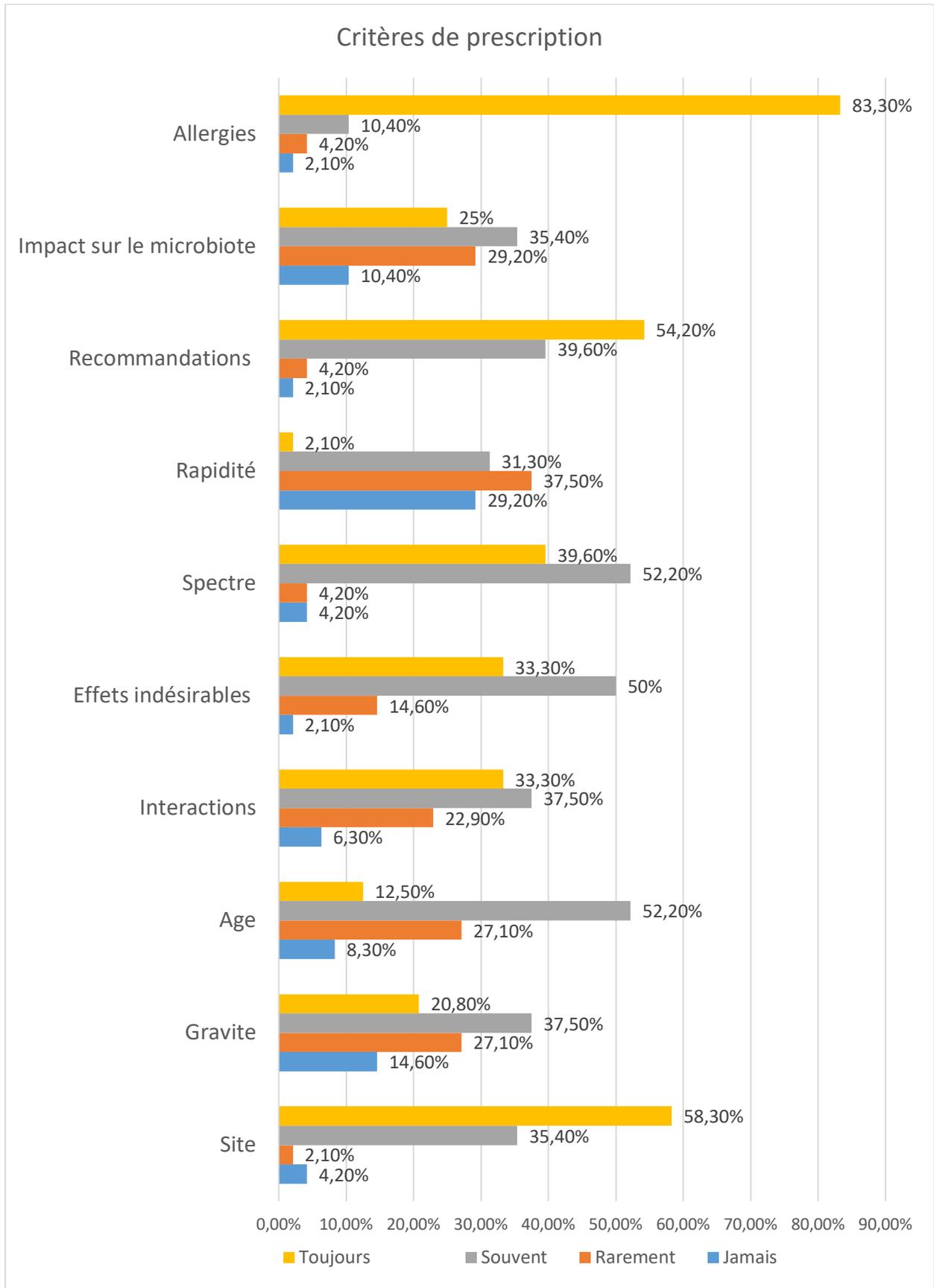
### 3.2.6 Critères pour l'utilisation de fluoroquinolones

Plusieurs paramètres ont été évalués via une échelle de Likert pour percevoir les critères pris en compte avant de prescrire une fluoroquinolone.

Le site de l'infection, la gravité du patient, l'âge, les interactions, les effets indésirables, les recommandations, l'impact sur le microbiote, les allergies, le spectre et la rapidité d'action ont été évalués.

Les critères site de l'infection, l'âge, les effets indésirables, le spectre, les recommandations et les allergies sont déclarés comme toujours ou souvent pris en compte de manière significative. A contrario les critères gravité, impact sur le microbiote, interactions et rapidité d'action ne reflètent pas d'éléments significatifs différenciés dans l'échelle de Likert.

**Figure X : Critères pour la prescription de FQ**



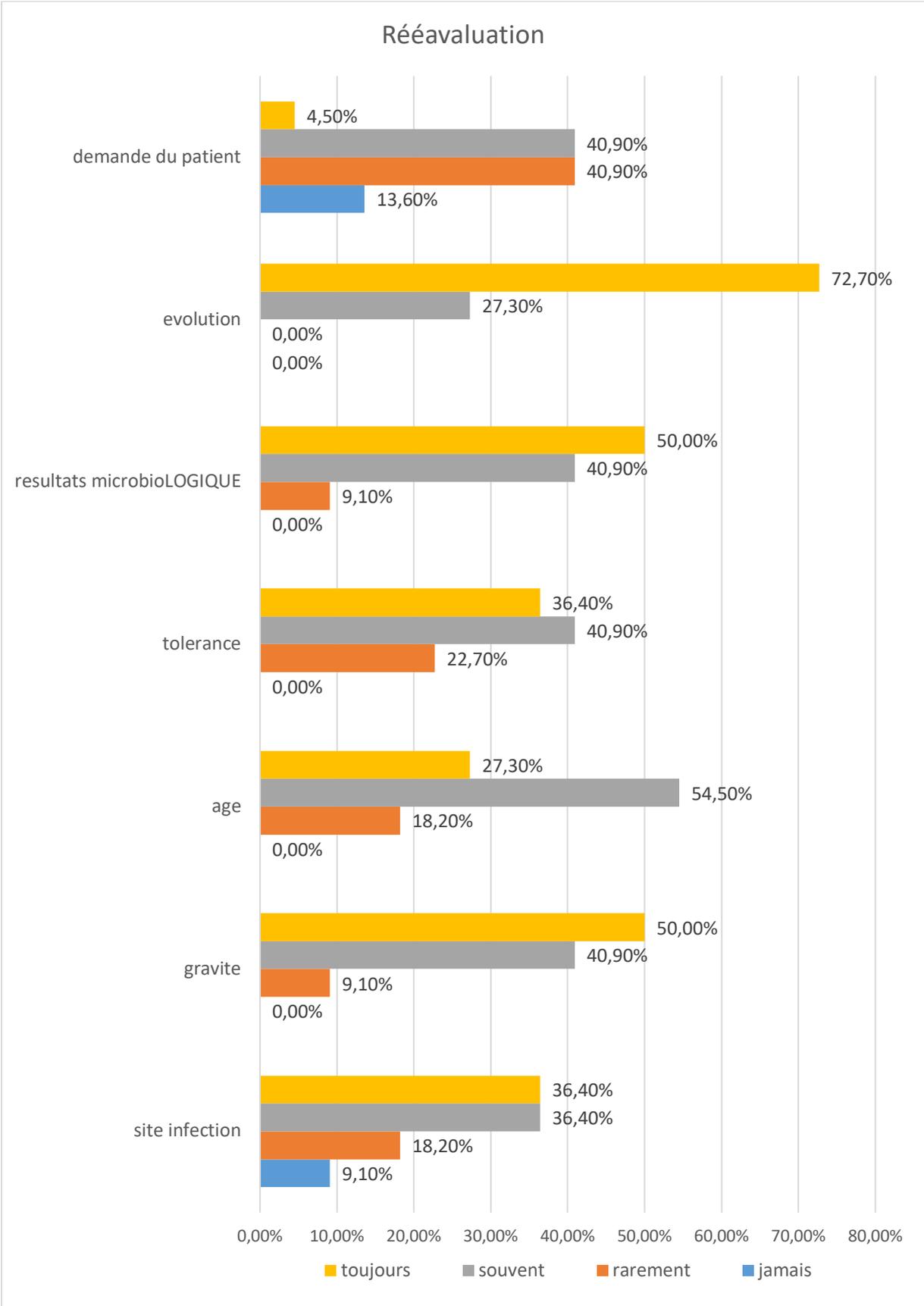
### 3.2.7 Réévaluation

**Tableau XVIII : Réévaluation des prescriptions de FQ**

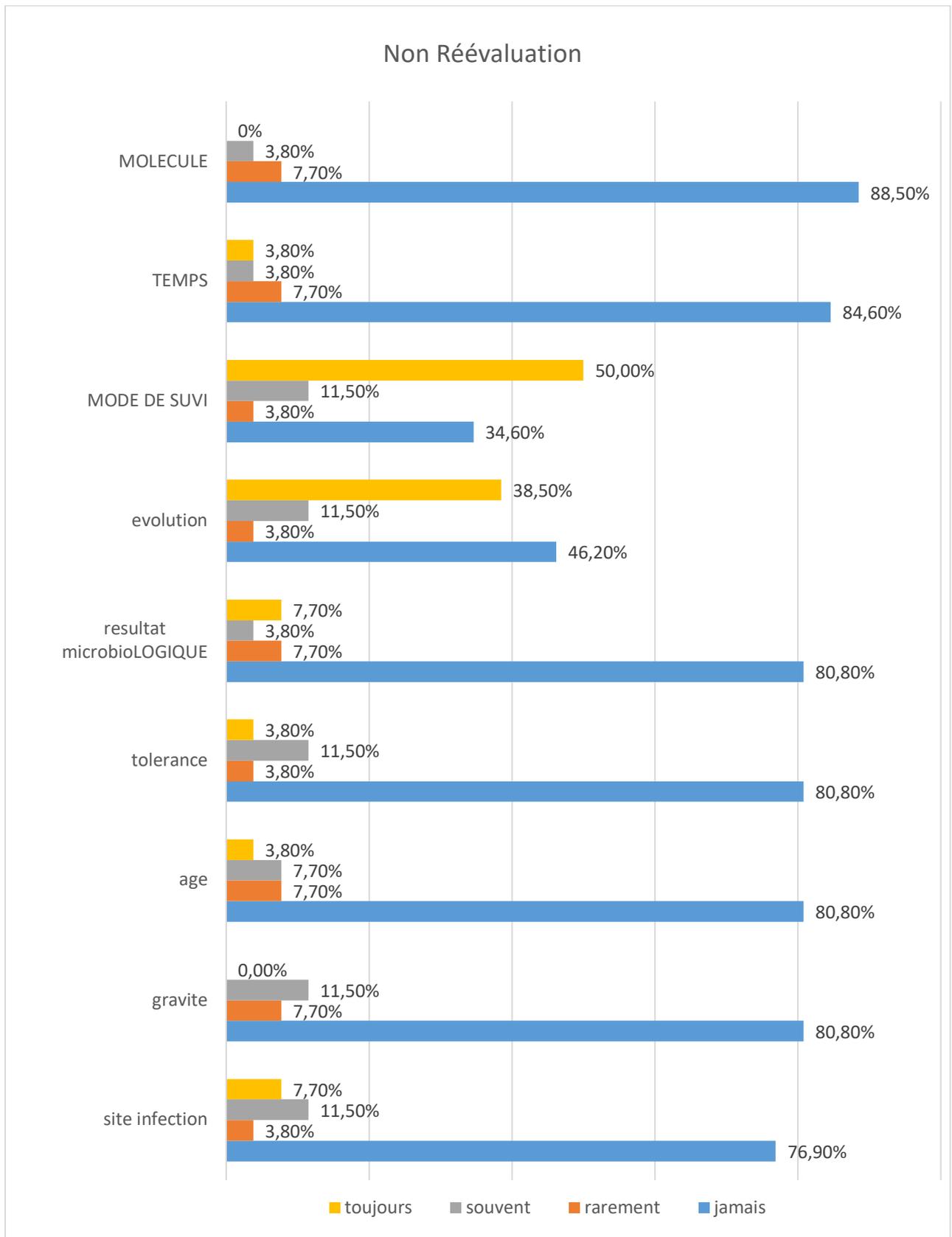
| <b>REEVALUATION DES<br/>PRESCRIPTIONS DE FQ</b> | <b>CITATIONS</b> | <b>%</b> |
|---|------------------|----------|
| <b>OUI</b>                                      | 22               | 45,8     |
| <b>NON</b>                                      | 26               | 54,2     |

Le groupe réévaluation le fait majoritairement au bout de 72H, les critères de réévaluation significatifs sont la gravité, les résultats microbiologiques, l'évolution ainsi que l'âge du patient.

**Figure XI : Critères de réévaluation**



**Figure XII : Critères de non réévaluation**



La non réévaluation fait ressortir les critères mode de suivi et l'évolution ( $p=0,01$ ).

## 4 DISCUSSION

Ce travail montre que la majorité des médecins sont en accord avec les recommandations concernant l'utilisation des fluoroquinolones en médecine ambulatoire dans les deux pathologies où elles sont le plus utilisées, les infections urinaires et respiratoires.

Les résultats sont supérieurs à 80% de bonnes réponses concernant les indications de ces deux pathologies. Cependant ils sont à nuancer vis à vis de la cystite, avec un usage encore important déclaré, alors que le dernier changement de recommandations stipule un retrait complet des fluoroquinolones qui n'ont plus de place dans le schéma thérapeutique.

Malgré une bonne connaissance des indications, notre étude met en évidence des lacunes sur l'impact des FQ sur le microbiote et le besoin de moins prescrire ces molécules.

### 4.1 Impact sur le microbiote – sélection de mutants résistants

L'intérêt clinique des fluoroquinolones s'est accompagné d'une importante utilisation, ce qui a eu pour conséquence un effet négatif en termes d'impact épidémiologique compte tenu de leur pression de sélection avec émergence de mutants résistants (9). L'actuelle émergence et diffusion des entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu ou carbapénèmases, dont les infections engendrent de grandes difficultés de prise en charge, sont favorisées par la prise d'antibiotiques parmi lesquels on identifie une part de responsabilité aux fluoroquinolones quelle que soit l'indication de leurs prescriptions (10).

Ceci nous a amené à évaluer la notion d'antibiotique critique, dont les fluoroquinolones font partie. Cette étude nous montre que 77% des MG interrogés n'avaient pas cette notion, 71% ignoraient si les fluoroquinolones appartenaient à ce groupe.

Le critère de l'impact sur le microbiote est encore pour 10% jamais pris en compte et pour 29% rarement pris en compte dans la prescription des FQ par les médecins généralistes.

D'autre part, il est recommandé d'attendre 6 mois depuis la dernière prise avant de prescrire une fluoroquinolone en probabiliste car c'est un facteur de sélection de mutants résistants, cette notion était connue de seulement 37% des MG interrogés.

Une hypothèse qui pourrait expliquer ces mauvais résultats est le manque de crédit du problème de résistance bactérienne (30). Une étude réalisée en 2010 s'est penchée sur les perceptions et attitudes des médecins généralistes vis à vis de la résistance bactérienne et de la prescription d'antibiotiques. Ce travail met en évidence plusieurs contradictions. Les médecins généralistes étaient conscients du problème de résistance bactérienne puisque 91 % d'entre eux ont jugé qu'il s'agissait d'un problème national et 82 % d'entre eux d'un problème local également. Cependant seulement 65 % estimaient qu'il s'agissait d'un problème dans leur pratique courante (31). D'autre part, la plupart des médecins se disaient confiants voire très confiants dans la prescription des antibiotiques. Pourtant, seulement 18 % d'entre eux ont donné une estimation correcte de la prévalence de la résistance d'*E.coli* aux fluoroquinolones.

Une revue de la littérature souligne qu'un des principaux freins au bon usage des antibiotiques reste la perception du phénomène de résistance bactérienne par les médecins généralistes et les malades. Cette étude montre que le lien entre l'utilisation des antibiotiques et l'émergence de résistance bactérienne est perçu par les médecins et les patients comme un problème théorique et représente un risque individuel minimal (32).

Notre étude évalue la connaissance des indications mais ne permet pas d'évaluer le taux d'évitabilité des fluoroquinolones, ce travail sera intéressant à mener notamment dans les pathologies ORL et infections respiratoires hautes où les médecins généralistes déclarent utiliser encore les fluoroquinolones en 2eme et 3eme intention alors que celles-ci sont réservées soit dans les allergies avérées ou les situations de gravité théoriquement réservées aux spécialistes.

## 4.2 Réévaluation

La réévaluation de la prescription permet d'évaluer l'efficacité du traitement, les effets secondaires, la modification éventuelle du traitement avec une antibiothérapie à spectre plus étroit, surtout dans les infections urinaires avec l'apport de l'ECBU qui permet d'épargner la classe des antibiotiques critiques.

La difficulté en médecine de ville est la possibilité de réévaluer les prescriptions aussi facilement qu'à l'hôpital, avec un nombre de « perdus de vue ». Cependant une étude prospective dans la région d'Annecy montre que dans le cadre des infections urinaires l'utilisation de l'ECBU permet une réévaluation satisfaisante des prescriptions en médecine générale. Montrant la faisabilité cette réévaluation dans le cadre de l'analyse de l'ECBU (33) d'autant que les FQ sont utilisées en premier lieu dans les pathologies urinaires.

Notre étude montre que seuls 45% des MG interrogés réévaluent leur prescription de FQ, la principale cause de non réévaluation est la bonne évolution du patient c'est à dire que si le patient n'évolue pas bien il reconsultera et cela constituera une réévaluation. L'autre cause de mauvais suivi est le mode de suivi de ville qui ne permet pas de réévaluer le patient (injoignable par exemple).

Une des limites au bon usage des antibiotiques et particulièrement aux actions de réévaluation est le manque de temps qui va en se dégradant par la baisse de la démographie médicale. De fait, l'absence de consultation dédiée à la réévaluation de l'antibiothérapie en médecine générale limite inmanquablement cette pratique qui pour être correctement faite nécessite du temps de consultation supplémentaire. Malgré cela les médecins interrogés ne mettent pas le facteur temps dans la cause de non réévaluation.

Ceux qui déclarent réévaluer leur prescription le font majoritairement au bout de 72H, les critères de réévaluation qui sont significatifs sont la gravité, les résultats microbiologiques, l'évolution ainsi que l'âge du patient.

### 4.3 Facteurs influençant la prescription – usage des antibiotiques

Les critères site de l'infection, l'âge, les effets indésirables, le spectre, les recommandations et les allergies sont déclarés comme toujours ou souvent pris en compte de manière significative. Ces résultats sont un point positif de l'étude, en effet ils sont importants à prendre en compte avant la prescription d'une fluoroquinolone ou même d'une antibiothérapie en général.

Les fluoroquinolones sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables et interactions non négligeables nécessitant des mises en garde récentes de l'ANSM (29). Ces précautions sont d'autant plus importantes chez la personne âgée qui présente un risque d'interaction important et une prévalence d'effets indésirables plus élevée.

Le risque de mauvaise utilisation des fluoroquinolones est élevé dans la population gériatrique compte tenu des indications et de leur facilité d'utilisation notamment en maison de retraite. En raison des risques liés au mésusage, une formation des prescripteurs en EHPAD (médecins généralistes dans la majorité) est nécessaire afin de promouvoir les alternatives thérapeutiques. En effet, les taux de fluoroquinolones prescrites dans les études en EHPAD sont élevés : étude ESAC France 2005 : 38% dans les infections Urinaires, EIPA 2011 17,5% des 1236 antibiotiques prescrits et 38,6% dans les infections urinaires (10).

Les autres facteurs cités que sont le site de l'infection, le spectre les recommandations devraient être en faveur d'un bon usage théorique de cette classe, mais ceci n'est vérifiable que sur une étude de prescription.

Une information intéressante de notre étude est la perception de l'usage d'antibiotiques. Cette question avait pour but d'introduire le questionnaire et d'évaluer leur volume de prescription sans valeur chiffrée. Sans surprise les médecins généralistes ont dans leur majorité déclaré ne pas être de gros prescripteurs de fluoroquinolones. A l'inverse près de 42% des médecins interrogés se sont déclarés de gros prescripteurs d'antibiotiques. Ceci est d'autant plus remarquable que le contexte actuel contribue à la réduction de l'usage d'antibiothérapie. De fait l'usage des FQ est en recul en France mais la consommation globale des antibiotiques est en augmentation (1). Cet élément est à mettre en perspective à la période de recueil (octobre à décembre) où les pathologies hivernales augmentent l'usage de l'antibiothérapie. D'autre part, cette auto-déclaration a pu être favorisée par la méthode utilisée, l'entretien oral a probablement augmenté la franchise des médecins.

## 4.4 Limites de l'étude

### 4.4.1 Biais de sélection

Selon la CPAM en 2018 ,182 médecins généralistes sont installés sur Amiens. Dès le départ l'objectif était de recueillir une cinquantaine de résultats car la méthode de l'entretien oral avec prise de rendez-vous est très consommatrice en temps.

L'étude s'est réalisée sur trois mois avec 48 résultats obtenus dont 13 médecins remplaçants présents dans les cabinets. Soit 18,6% de la population de médecins généralistes installés.

D'autre part la population étudiée n'est pas tout à fait représentative car elle varie sur les tranches d'âge et le taux de féminisation comparé à la population Amiénoise.

Les retours de ces entretiens oraux étaient très positifs. Après chaque entretien, les bonnes réponses ont été données afin que cet échange soit l'occasion d'évaluer mais aussi de former les MG, une synthèse a été réalisée oralement sur les notions importantes concernant les indications, délais de prescriptions, effets secondaires, résistances.

### 4.4.2 Biais de participation

Onze médecins ont refusé l'entretien car manque de temps pour fixer un rendez-vous ou tout simplement ne voulant pas participer à un entretien oral. La plupart des refus s'est déroulé au stade du secrétariat médical, il n'est pas coutume de rencontrer les étudiants mais plutôt de laisser un questionnaire écrit qui sera rempli selon le bon vouloir du médecin. Le choix de l'entretien avait pour but de limiter le biais de participation favorisant les bons répondants souvent constatés lors d'un recueil postal ou internet, mais également de favoriser l'exhaustivité des données cependant il n'a pu être annulé.

#### 4.4.3 Biais de déclaration

L'étude est simplement déclarative, il n'y a pas eu la possibilité d'évaluer les prescriptions médicales, les réponses sont donc possiblement biaisées par la volonté de bien répondre.

#### 4.5 Perspectives

Ce travail n'a pas mis en évidence l'évitabilité de l'utilisation des fluoroquinolones, facteur important qui permettrait d'épargner cette classe. Ceci est possible avec le contrôle des prescriptions, donc plus facilement en milieu hospitalier. D'où le faible nombre d'études sur l'utilisation des fluoroquinolones en médecine générale.

Il sera donc intéressant de réaliser des études en médecine ambulatoire avec contrôle des prescriptions sur une population plus représentative afin d'évaluer l'évitabilité et la bonne indication.

Une étude de 2013 sur les prescriptions d'une année dans un cabinet de médecine générale Nantais (34) montre que les prescriptions sont globalement dans le cadre des recommandations mais que la majorité de l'utilisation des fluoroquinolones est évitable (plus de 70% !) par l'utilisation d'une autre classe moins pourvoyeuse de résistances. Cette étude est à mettre en parallèle avec l'étude en médecine générale dans la région d'Annecy où 40,5% des prescriptions des fluoroquinolones étaient non conformes (35).

L'audit des prescriptions des FQ au CHU d'Amiens, a mis en évidence une mauvaise utilisation des FQ dans près de 30% des cas (36).

Nous sommes donc dans une situation où les médecins connaissent les recommandations mais ne les appliquent pas forcément dans la réalité du terrain.

La spécificité du médecin généraliste est la prise en charge dans sa globalité mais centrée sur le patient. Comme le suggère le WONCA (37), les compétences d'un médecin généraliste comprennent plusieurs dimensions qui influent sur sa démarche clinique, thérapeutique et qui rendent l'application strictes des recommandations difficiles dans la réalité.

On se retrouve dans des situations où la relation médecin-malade influe sur le médecin avec une possible mauvaise prescription d'antibiotique. Par ailleurs, les recommandations qui n'obtiennent pas l'adhésion des patients sont mal suivies par les médecins (38,39,40).

La politique publique de sensibilisation de la population des médecins est d'autant plus importante pour changer ce système.

Tout ceci a pour effet d'orienter vers une meilleure formation des médecins généralistes afin d'améliorer leur prescription de fluoroquinolones, qui ne doit pas exclusivement être liée aux FMC. Cette formation est obligatoire pour le médecin généraliste mais ne forme pas forcément le médecin à bon escient.

Les médecins choisissent les séances de FMC auxquelles ils participent et ceux qui s'intéressent à un sujet sont déjà probablement sensibilisé à ce problème initial.

Dans notre étude il n'est pas mis en évidence par exemple une meilleure connaissance de la notion d'antibiotique critique avec une augmentation de nombre de FMC.

Le médecin généraliste est le premier recours du patient, il doit s'adapter aux changements pour une bonne pratique. Sa particularité est d'intervenir dans tous les champs de la médecine. L'accessibilité des données au moment de la prescription est un des freins à une juste prescription lors d'une consultation relativement courte de médecine générale. L'outil informatique peut répondre à ce problème dans le sens où il est disponible à tout moment pour une application immédiate et permanente. Le développement de sites internet notamment celui d'*antibiocliv*® ou de *vidal en ligne*® est une source d'aide à la prescription évidente et nécessaire.

L'autre axe possible est la contrainte, en incitant le médecin à une pratique protocolisée loin de la médecine générale qui s'adapte à chaque patient, selon son histoire, ses antécédents et sa maladie.

Mais la situation est de plus en plus préoccupante vis à vis des antibiotiques en particulier la classe des fluoroquinolones.

La contrainte peut être financière sur le volume d'utilisation, volume vis à vis d'une moyenne, critère qui est déjà défini par la sécurité sociale qui alerte le médecin prescripteur lorsqu'il prescrit trop d'antibiotiques critiques. Soit une contrainte de prescription, reversée aux cas d'infections urinaires et pulmonaires de seconde intention en enlevant la possibilité de prescrire pour une cystite, bronchite ou sinusite par exemple.

Actuellement la CPAM informe, mais ne contraint pas. Lors d'un entretien, un médecin a déclaré avoir eu un retour annuel de ses prescriptions sur un antibiotique critique trop prescrit (amoxicilline + acide clavulanique) mais il ne tiendra pas compte de cette information car par expérience cette association fonctionne plus que l'amoxicilline seul.

Une autre piste est l'utilisation de l'antibiogramme restreint de l'ECBU en épargnant les antibiotiques critiques dans les infections urinaires.

On peut même penser avoir un aval ou réserver cette classe au médecin habilité c'est-à-dire un infectiologue ou médecin titulaire d'un diplôme d'antibiothérapie par exemple.

Ces différentes possibilités sont déjà appliquées dans certains pays (41)

Une étude prospective effectuée au Centre Hospitalier Universitaire de Caen (42) appuie ces pistes. Pendant un an (2001), la prescription de fluoroquinolones était limitée aux cas où il n'y avait aucune alternative thérapeutique après conseil auprès d'un infectiologue. Une diminution de 90 % de l'utilisation des fluoroquinolones a été constatée. Parallèlement, il a été remarqué une réduction du taux de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline dans cet hôpital par rapport à la période précédant la restriction d'utilisation de ces molécules. Ainsi, l'exposition aux fluoroquinolones est un facteur indépendant, à l'échelon individuel et institutionnel, d'acquisition de SARM (43). Après réintroduction des fluoroquinolones, il a été noté une ré augmentation des souches de SARM dans l'hôpital (44).

## 5 CONCLUSION

Dans notre étude la majorité des médecins connaissent les recommandations concernant l'utilisation des fluoroquinolones en médecine ambulatoire dans les deux pathologies où elles sont le plus utilisées, les infections urinaires et respiratoires.

Malgré une bonne connaissance des indications, notre travail met en évidence des lacunes sur l'impact des fluoroquinolones sur le microbiote et le besoin de moins prescrire ces molécules très pourvoyeuses de résistances.

Il sera intéressant de réaliser une étude évaluant l'évitabilité de l'utilisation de cette classe qui doit être épargnée au maximum.

Les fluoroquinolones ont des qualités thérapeutiques indéniables mais le revers est leur capacité à sélectionner les mutants résistants. Cette classe doit être prescrite de manière pertinente afin de pouvoir en bénéficier dans le futur ceci en passant par une meilleure formation ou une éventuelle restriction de prescription dans le secteur de la médecine générale qui représente actuellement le plus grand prescripteur d'antibiotique en France.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Rapport consommation antibiotique en 2016. Novembre 2017.  
[https://www.ansm.sante.fr/content/download/113089/1432671/version/1/file/Rapport+antibio\\_nov2017.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/113089/1432671/version/1/file/Rapport+antibio_nov2017.pdf)
2. ANSM. « Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 ». France : ANSM, 11 janvier 2014.  
[https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjkwz\\_IYfLAhWBVBoKHUQDCNIQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F69355%2F884959%2Fversion%2F1%2Ffile%2FANSM\\_rapport\\_consommation\\_antibio%2B2013.pdf&usg=AFQjCNFklyYoeYAPuuCd3TwdZUCW-NyjNQ&sig2=t8uNp5hE47w6YPiPiA8ohQ](https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjkwz_IYfLAhWBVBoKHUQDCNIQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F69355%2F884959%2Fversion%2F1%2Ffile%2FANSM_rapport_consommation_antibio%2B2013.pdf&usg=AFQjCNFklyYoeYAPuuCd3TwdZUCW-NyjNQ&sig2=t8uNp5hE47w6YPiPiA8ohQ).
3. Santé publique France. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Santé publique France - Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012>
4. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Lebouvier G, Leclercq R. Facteurs d'acquisition du SARM à l'hôpital : rôle des fluoroquinolones. *Med Mal Infect.* 2005 juin ;35 Suppl 2:S35-37
5. Le Conseil de l'Union européenne. Conclusions du Conseil sur les prochaines étapes de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre du concept « Une seule santé » [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/conclusion\\_du\\_conseil.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/conclusion_du_conseil.pdf)
6. ANSM. « Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques ». Novembre 2013
7. Soussy CJ. Quinolones et fluoroquinolones dans l'univers bactérien. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2001 Dec;31, Supplement 5:626–31
8. Mérens A, Servonnet A. Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2010 May 1;2010(422):33–41.
9. De Lastours V, Fantin B. Résistance aux fluoroquinolones en 2010 : quel impact pour la prescription en réanimation ? *Réanimation.* 2010;(19):347–53.

10. Chirac, Christian, et SPILF. « Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte ». SPILF, 2015.  
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>.
11. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolones antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev 1989; 2: 378-424.
12. Spivey JM. The postantibiotic effect. Clin Pharm 1992; 11: 865-15.
13. Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl. 2):S24–8.
14. de Lastours V, Fantin B. Résistance aux fluoroquinolones en 2013 : quel impact pour l'interniste ? La Revue de Médecine Interne. sept 2014;35(9):601-8.
15. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablj HC, Leyten EM, Blom JW, van Dissel JT. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 650–6.
16. Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, Chan RM.. Risk Factors for Acquisition of Levofloxacin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. A Case-Control Study. Clin Infect Dis 2001; 32: 701-7
17. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and Community Fluoroquinolone Use and Resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US Hospitals Clin Infect Dis 2005; 41: 435–40
18. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2015 Nov 18; 5(11):e010077.
19. SPILF. Mise au point : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte Actualisation des recommandations. 2018
20. Mise au Point Afssaps-SPILF-SPLF Juillet 2010 - Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte – Pneumonie aiguë communautaire – Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive –  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf)

21. Recommandations sanitaires pour les voyageurs – Haut Conseil de la Santé Publique – Commission spécialisée Maladies transmissibles – Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 20 mai 2012 n° 20-21 p 247
22. AFSSAPS. Mise au point : Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées ;
23. SPILF. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté Texte long. Médecine et maladies infectieuses 2007 ; 37 : 26–50
24. Société Francophone de Médecine d’Urgence. Prise en charge des plaies aux Urgences. 12ème Conférence de Consensus. Clermont-Ferrand 2 décembre 2005. [http://www.sfm.u.org/documents/consensus/cc\\_plaies.pdf](http://www.sfm.u.org/documents/consensus/cc_plaies.pdf)
25. Paterson D. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2004;(38 Suppl 4):341–5.
26. Vernaz N, Huttner B, Muscionico D, Salomon J-L, Bonnabry P, López-Lozano JM, et al. Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant Escherichia coli using population-based data from a large hospital and its surrounding community. J. Antimicrob. Chemother. 2011 Apr;66(4):928–35.
27. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended- spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. J. Antimicrob. Chemother. 2009 Mar;63(3):609–14.
28. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolones antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev 1989; 2: 378-424.
29. ANSM. « Lettre aux professionnels : antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d’effet indésirable invalidant, durables et potentiellement irréversible, restriction d’utilisation ». Avril 2019
30. PROUZERGUE BLANCHER Julie. ANALYSE DE LA PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES EN HAUTE-VIENNE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES DE L’ADULTE. 2011.
31. Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances d’un échantillon de médecins généralistes. Médecine et Maladies Infectieuses. 2010 déc;40(12):703-709.

32. 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(may18 2):c2096-c2096.
33. Raphaël BONNET, Emmanuelle PASQUET. Réévaluation de l'antibiothérapie dans l'infection urinaire : est-elle applicable en médecine générale? Grenoble; 2017.
34. Toueg J, Batard É. Indication et évitabilité des fluoroquinolones en médecine générale: étude d'un an de prescriptions dans un cabinet de Loire-Atlantique. [France]: Faculté de Médecine de Nantes; 2013.
35. Jegoux, A, Hericher C. 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. grenoble ; 2017.
36. Baillie; Chebiri ; Leroy ;Schmit ; El Samad. Audit sur la qualité de prescription des fluoroquinolones dans un C.H.U. juin 2016.
37. World family doctors. Caring for people. La définition de la médecine générale-médecine de famille [Internet]. [cited 2012 Sep 17]. Available from: <http://dmg.medecine.univ->
38. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines : potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999 févr 20;318(7182):527-530.
39. Trémolières F. Quels sont les déterminants des comportements des prescripteurs d'antibiotiques ?What determines the physician's behavior when prescribing antibiotics? *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003;33(Supplement 1):73-85.
40. Martinot A, Halna-Tamine M, Guimber D, Hue V. Freins à l'application des recommandations : l'exemple des solutions de réhydratation orale. *Archives de Pédiatrie*. 2004 juin;11(6):712-713.
41. Wang S, Pulcini C, Rabaud C, Boivin J-M, Birgé J. Inventory of antibiotic stewardship programs in general practice in France and abroad. *Médecine Mal Infect*. avril 2015;45(4):111-23.
42. Nseir S, Ader F, Marquette C, Durocher A. Impact de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'émergence des bactéries multirésistantes. *Pathologie Biologie*. 2005;53(8-9):470-475.
43. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Lebouvier G, Leclercq R. Facteurs d'acquisition du SARM à l'hôpital : rôle des fluoroquinolones. *Med Mal Infect*. 2005 juin ;35 Suppl 2:S35-37.

44. Parienti J-J, Cattoir V, Thibon P, Lebouvier G, Verdon R, Daubin C, et al. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2011 juin;78(2):118-122.

## 7 RESUME

### **LES FLUOROQUINOLONES EN MEDECINE GENERALE : EVALUATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA BONNE PRESCRIPTION EN MEDECINE DE VILLE**

Etude observationnelle dans la ville d'Amiens

**Introduction :** La relation entre une utilisation inappropriée des fluoroquinolones, le développement de résistances et le risque augmenté d'échec thérapeutique doivent conduire à promouvoir un usage raisonné et pertinent de ces molécules, c'est pourquoi nous avons entrepris d'interroger des MG amiénois.

**Matériels et méthodes :** Étude observationnelle, descriptive consistant à évaluer les connaissances des MG amiénois sur la base d'un questionnaire anonyme. Données recueillies de manière orale en soumettant les questions aux médecins lors d'un entretien.

**Résultats :** 48 entretiens ont été réalisés. Le critère de jugement principal était la bonne connaissance des recommandations des fluoroquinolones dans les deux indications principales en ambulatoire, les infections urinaires et pulmonaires. Entre 70% et 90% de bonnes réponses ont été recueillies hormis l'utilisation dans la pneumopathie en cas d'allergies aux bêtalactamines. 60% des médecins déclarent encore utiliser les fluoroquinolones en 1ère ou 2ème intention dans la cystite. 77% des médecins ne connaissaient pas la notion d'antibiotiques critiques et 37,5% le délai entre 2 prescriptions en probabiliste. Par ailleurs les critères de résistances, impact sur le microbiote sont encore trop peu pris en compte lors de l'utilisation de cette classe.

**Discussion :** Malgré une bonne connaissance des indications, notre étude met en évidence des lacunes sur l'impact des fluoroquinolones sur le microbiote et le besoin de moins prescrire ces molécules nécessitant une probable meilleure formation ou des règles plus restrictives de prescriptions.

**Conclusion :** La sensibilisation et la formation auprès des MG doivent être renforcée afin d'améliorer l'usage de cette classe.

**Mots clés :** Fluoroquinolones, indications, médecine générale, résistance bactérienne

**THE FLUOROQUINOLONES IN GENERAL PRACTICE:  
EVALUATION OF THE RECOMMENDATIONS FOR THE RIGHT  
PRESCRIPTION IN CITY MEDICINE**

Observational study in the city of Amiens

**Introduction:** The relation between an inappropriate use of fluoroquinolones, the development of resistance and the increased risk of therapeutic failure must lead to promote a reasoned and relevant use of these molecules, that is why we undertook to interview general practitioners (GPs) Amiens.

**Materials and methods:** An observational, descriptive study consisting of evaluating the knowledge of GPs based on an anonymous questionnaire in the city of Amiens. Orally collected data by submitting questions to physicians during an interview.

**Results:** 48 interviews were conducted. The primary endpoint was good knowledge of fluoroquinolone recommendations in the two primary outpatient indications of urinary and pulmonary infections. Between 70% and 90% of correct answers were collected except for use in pneumonitis in case of beta-lactam allergies. 60% of GPs still report using fluoroquinolones in 1st or 2nd intention in cystitis. 77% of doctors did not know the notion of critical antibiotics and 37.5% the delay between 2 prescriptions in probabilistic. Moreover, the criteria of resistance, impact on the microbiota are still too little considered when using this class.

**Discussion:** Despite a good knowledge of the indications, our study highlights gaps in the impact of fluoroquinolones on the microbiota and the need for less prescribing these molecules requiring a probable better training or more restrictive rules of prescriptions.

**Conclusion:** Awareness and training for GPs needs to be strengthened to improve the use of this class.

**Key words:** Fluoroquinolones, indications, general medicine, bacterial resistance

## 8 ANNEXES

### ANNEXE 1: Questionnaire

1. Vous considérez-vous comme un gros prescripteur d'antibiotiques ?

Oui  Non

2. Vous considérez-vous comme un gros prescripteur de fluoroquinolones ?

Oui  Non

3. Avez-vous prescrit des fluoroquinolones (FQ) dans les 10 derniers jours ?

A.

Norfloxacine (NOROXINE®) ; Lévofloxacine (TAVANIC ®) ; Ciprofloxacine (CIFLOX ®) ;  
Ofloxacine (OFLOCET ®) ; Moxifloxacine ( IZILOX ®)

Oui  Non

B. Si oui : Dans quelle (s) indications (s) ?

4. Dans quelles circonstances prescrivez-vous habituellement en probabiliste une FQ ?

|  | Jamais                   | 1ere intention           | 2eme intention           | 3eme intention           |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Diarrhée aigüe fébrile               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Infection respiratoire basse         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Infection respiratoire haute         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Cystite                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Autre infection Urinaire             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Infection Cutané                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Sinusite, otite moyenne aigüe        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Infection sexuellement transmissible | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**5. Dans les infections urinaires communautaires de l'adulte :  
Pensez-vous que :**

- |   | Oui                      | Non                      | NSP                      |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Les FQ possèdent une bonne efficacité dans ce type de pathologie ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Dans la cystite aigue simple les FQ ont une place en probabiliste en 1 <sup>ere</sup> intention ?                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Dans la PNA simple les FQ ont une place en probabiliste en 1 <sup>ere</sup> intention ?                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Dans les infections urinaires masculines simples les FQ ont une place en probabiliste en 1 <sup>ere</sup> intention ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**6. Dans les pneumopathies aiguës communautaires (PAC)  
Pensez-vous que :**

- |   | Oui                      | Non                      | NSP                      |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Les FQ AP possèdent une bonne efficacité dans ce type de pathologie ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Dans la PAC non sévère du sujet sain les FQAP ont une place en probabiliste en 1 <sup>ere</sup> intention ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Dans la PAC non sévère du sujet sain les FQAP ont une place en probabiliste en 2 <sup>eme</sup> intention ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Dans la PAC non sévère du sujet âgé ou avec comorbidités les FQAP ont une place en probabiliste en 1 <sup>ere</sup> intention notamment lors d'allergie aux beta lactamines ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**7.**

**A. Connaissez-vous la notion d'antibiotiques critiques ?**

Oui  Non

Si non : un antibiotique critique est :

**B. Pensez-vous que la classe des FQ est apparentée à la classe des antibiotiques critiques ?**

Oui  Non  NSP

**C. D'après vous quel délai doit-on attendre entre la dernière prise de FQ avant de pouvoir prescrire une nouvelle FQ en probabiliste ?**

Réponse ouverte :

**8. Quels critères prenez-vous en compte avant de prescrire une FQ ?**

|                              | JAMAIS                   | RAREMENT                 | SOUVENT                  | TOUJOURS                 |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Le site de l'infection     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • La gravité du patient      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'âge du patient           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les interactions possibles | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les effets indésirables    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Le spectre d'action        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • La rapidité d'action       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les recommandations        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'impact sur le microbiote | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les allergies du patient   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**9. Réévaluez-vous votre prescription de FQ ?**

OUI  NON

Si OUI répondre à 9.a)

Si NON répondre à 9.b)

**9.a) SI OUI :**

**I. Quand réévaluez-vous votre prescription de FQ ?**

24H  72H  1 SEMAINE  AUTRE

**II. Sur quels critères reposent la décision de réévaluation de votre prescription ?**

|                                  | JAMAIS                   | RAREMENT                 | SOUVENT                  | TOUJOURS                 |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Le site de l'infection         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • La gravite du patient          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'âge du patient               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • La tolérance                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les résultats microbiologiques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'évolution du patient         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • A la demande du patient        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**9.b) SI NON : Sur quels critères reposent votre décision de non réévaluation ?**

|                                  | JAMAIS                   | RAREMENT                 | SOUVENT                  | TOUJOURS                 |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Le site de l'infection         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • La gravité du patient          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'âge du patient               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • La tolérance                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les résultats microbiologiques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'évolution du patient         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Le manque de temps             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Le mode de suivi du patient    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • La molécule                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Renseignements :**

**10. Age :** < 35  35– 55  > 55

**11. Sexe :** Femme  Homme

**12. Nombre d'actes par jour :**  
< 20  20 – 40  > 40

**13. Type activité :** installé seul  installé cabinet de groupe  remplacements

**14. Combien de FMC avez-vous effectué l'an passé :** .....

**15. Si vous désirez le résultat de cette étude merci d'indiquer votre adresse mail :** .....



**LES FLUOROQUINOLONES EN MEDECINE GENERALE :**  
**EVALUATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA BONNE PRESCRIPTION EN MEDECINE DE**  
**VILLE**

Etude observationnelle dans la ville d'Amiens

**Introduction :** La relation entre une utilisation inappropriée des fluoroquinolones, le développement de résistances et le risque augmenté d'échec thérapeutique doivent conduire à promouvoir un usage raisonné et pertinent de ces molécules, c'est pourquoi nous avons entrepris d'interroger des MG amiénois.

**Matériels et méthodes :** Étude observationnelle, descriptive consistant à évaluer les connaissances des MG amiénois sur la base d'un questionnaire anonyme. Données recueillies de manière orale en soumettant les questions aux médecins lors d'un entretien.

**Résultats :** 48 entretiens ont été réalisés. Le critère de jugement principal était la bonne connaissance des recommandations des fluoroquinolones dans les deux indications principales en ambulatoire, les infections urinaires et pulmonaires. Entre 70% et 90% de bonnes réponses ont été recueillies hormis l'utilisation dans la pneumopathie en cas d'allergies aux bêta-lactamines. 60% des médecins déclarent encore utiliser les fluoroquinolones en 1ere ou 2eme intention dans la cystite. 77% des médecins ne connaissaient pas la notion d'antibiotiques critiques et 37,5% le délai entre 2 prescriptions en probabiliste. Par ailleurs les critères de résistances, impact sur le microbiote sont encore trop peu pris en compte lors de l'utilisation de cette classe.

**Discussion :** Malgré une bonne connaissance des indications, notre étude met en évidence des lacunes sur l'impact des fluoroquinolones sur le microbiote et le besoin de moins prescrire ces molécules nécessitant une probable meilleure formation ou des règles plus restrictives de prescriptions

**Conclusion :** La sensibilisation et la formation auprès des MG doivent être renforcée afin d'améliorer l'usage de cette classe.

**Mots clés :** Fluoroquinolones, indications, médecine générale, résistance bactérienne

**THE FLUOROQUINOLONES IN GENERAL PRATICE:**  
**EVALUATION OF THE RECOMMENDATIONS FOR THE RIGHT PRESCRIPTION IN CITY MEDICINE**

Observational study in the city of Amiens

**Introduction:** The relation between an inappropriate use of fluoroquinolones, the development of resistance and the increased risk of therapeutic failure must lead to promote a reasoned and relevant use of these molecules, that is why we undertook to interview general practitioners (GPs) Amiens.

**Materials and methods:** An observational, descriptive study consisting of evaluating the knowledge of GPs based on an anonymous questionnaire in the city of Amiens. Orally collected data by submitting questions to physicians during an interview.

**Results:** 48 interviews were conducted. The primary endpoint was good knowledge of fluoroquinolone recommendations in the two primary outpatient indications of urinary and pulmonary infections. Between 70% and 90% of correct answers were collected except for use in pneumonitis in case of beta-lactam allergies. 60% of GPs still report using fluoroquinolones in 1st or 2nd intention in cystitis. 77% of doctors did not know the notion of critical antibiotics and 37.5% the delay between 2 prescriptions in probabilistic. Moreover, the criteria of resistance, impact on the microbiota are still too little considered when using this class.

**Discussion:** Despite a good knowledge of the indications, our study highlights gaps in the impact of fluoroquinolones on the microbiota and the need for less prescribing these molecules requiring a probable better training or more restrictive rules of prescriptions.

**Conclusion:** Awareness and training for GPs needs to be strengthened to improve the use of this class.

**Key words:** Fluoroquinolones, indications, general medicine, bacterial resistance