

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Antibiothérapie des infections urinaires communautaires en ambulatoire
dans les Hauts-de-France : enquête basée sur le référentiel de la SPILF.**

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2020 à 14 heures
au Pôle Recherche
par Mathilde VIVIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Arnaud DZEING-ELLA

Avertissement

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

RESUME

Titre : Antibiothérapie des infections urinaires communautaires en ambulatoire dans les Hauts-de-France : enquête basée sur le référentiel de la SPILF

Introduction : Les infections urinaires (IU) représentent un nombre important de prescriptions d'antibiotiques en ville. Des précautions particulières sont recommandées pour la prescription des fluoroquinolones (FQ), afin de prévenir l'apparition d'effets indésirables. L'objectif est d'évaluer l'antibiothérapie des IU à germe sensible en comparaison aux recommandations de la SPILF et de mieux connaître les précautions prises par les praticiens pour la prescription des FQ.

Méthode : Une étude observationnelle transversale descriptive, par questionnaires auto-administrés envoyés par mail à des médecins généralistes (MG) des Hauts-de-France a permis d'établir un score sur 8. Il incluait la prise en charge de la cystite à risque de complications, de la PNA et de l'infection urinaire masculine (IUM) à l'exclusion des infections urinaires gravidiques et des infections avec signes de gravité.

Résultats : 245 MG ont répondu (âge médian de 52 ans, 61,1% d'hommes, exercice libéral à 89,8%). Un score supérieur ou égal à la médiane a été obtenu pour 67,8% (n=166). Pour la cystite à risque de complications, 42,7% (n=109) avaient répondu correctement en traitement probabiliste et 46,5% (n=113) en documenté. Les recommandations ont été suivies à 56,9% (n=139) pour le traitement probabiliste de la pyélonéphrite aiguë (PNA) et à 53,9% (n=131) pour le traitement documenté. Les réponses étaient correctes à 65,2% (n=159) pour l'antibiothérapie probabiliste d'une IUM fébrile contre 61,4% (n=145) en documenté. L'effet secondaire des FQ le mieux connu était la tendinopathie pour 99,2% (n=242) et la photosensibilisation pour 74,6% (n=182). Un antécédent de tendinopathie impactait la prescription de FQ pour 90,9% (n=221). 78,4% (n=189) des médecins avaient déjà rencontré un cas de tendinopathie. 43,9% (n=107) informaient « très souvent » le patient de ce risque. 12,7% (n=31) faisaient arrêter la pratique sportive lors d'un traitement par FQ. En cas de prescription de FQ, la durée était de 7 jours dans la PNA pour 53,9% (n=111) et de 14 jours dans l'IUM pour 58,7% (n=142).

Conclusion : Les écarts avec les recommandations concernent plutôt les cystites à risque de complications. Certains effets secondaires des FQ étaient moins connus comme le risque d'anévrisme aortique, le lien avec l'épilepsie et la nécessité d'adaptation à la fonction rénale. Antibioclic apparaît comme un bon canal de diffusion des recommandations. Le recours à la pharmacovigilance pourrait être plus fréquent.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BGN : Bacille Gram Négatif

BGP : Bacille Gram Positif

BLSE : Bétalactamase à spectre élargi

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

CI : Contre-indications

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

CRPV : Centres Régionaux de Pharmaco Vigilance

DESC : Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

DDJ : Dose Définie Journalière

DU : Diplôme Universitaire

EMA : Agence Européenne du Médicament

FQ : Fluoroquinolones

GABA : Acide gamma aminobutyrique

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

HAS : Haute Autorité de Santé

IUM : Infection Urinaire Masculine

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie des Résistances Bactériennes aux Antibiotiques

PNA : Pyélonéphrite aigüe

SMX-TMP : Sulfaméthoxazole-Triméthoprim

IgE : Immunoglobulines E

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française

Spp : *Species pluralis*

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	1
II. ETAT DES CONNAISSANCES	3
A. ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS DE LA SPILF DE 2017	3
1. <i>Définition d'une infection urinaire à risque de complications</i>	3
2. <i>Les critères de gravité</i>	3
3. <i>Interprétation de l'ECBU</i>	3
4. <i>Seuils de résistance autorisés selon la pathologie</i>	4
5. <i>Choix de la molécule en fonction du type d'infection urinaire</i>	5
B. EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS URINAIRES.....	6
C. PARTICULARITES DES FLUOROQUINOLONES	7
1. <i>Evolution des quinolones, les différentes générations</i>	7
2. <i>Pharmacocinétique des fluoroquinolones</i>	8
3. <i>Pharmacodynamie/Spectre antibactérien</i>	9
4. <i>Effets secondaires</i>	10
5. <i>Adaptation posologique selon la molécule</i>	14
6. <i>Contre-indications</i>	15
7. <i>Interactions médicamenteuses</i>	15
III. MATERIEL ET METHODES	17
A. OBJECTIFS.....	17
B. TYPE D'ETUDE.....	17
C. POPULATION ETUDIEE	17
D. ECHANTILLON.....	17
E. CRITERES D'INCLUSION, DE NON-INCLUSION.....	18
F. QUESTIONNAIRE.....	18
1. <i>Elaboration du questionnaire</i>	18
2. <i>Notation pour le score</i>	19

G. RECUEIL DES DONNEES	20
H. ANALYSE STATISTIQUE.....	20
I. DECLARATIONS ETHIQUES.....	21

IV. RESULTATS..... 22

A. ANALYSE DESCRIPTIVE DES PARTICIPANTS	22
1. <i>Caractéristiques démographiques de la population étudiée</i>	22
2. <i>Source d'information pour les infections urinaires</i>	24
B. SCORE DE CONNAISSANCE	25
1. <i>Critère de jugement principal : score de connaissance</i>	25
C. ANTIBIOTHERAPIE DE LA CYSTITITE A RISQUE DE COMPLICATIONS	27
1. <i>Traitement probabiliste</i>	27
2. <i>Antibiothérapie de la cystite à risque de complications, cas d'une entérobactérie multisensible</i>	28
3. <i>Cystite à risque de complications et allergie à la pénicilline</i>	29
4. <i>Confiance des praticiens dans leur prise en charge</i>	30
D. ANTIBIOTHERAPIE DE LA PYELONEPHRITE AIGÛE.....	31
1. <i>Traitement probabiliste</i>	31
2. <i>Explication du choix</i>	32
3. <i>Antibiothérapie documentée de la PNA simple</i>	33
4. <i>Raison du choix</i>	34
5. <i>Durée de prescription en cas de traitement par FQ</i>	34
6. <i>Antibiothérapie de la PNA, cas d'une allergie à la pénicilline</i>	35
E. INFECTION URINAIRE MASCULINE	36
1. <i>Traitement probabiliste</i>	36
2. <i>Antibiothérapie d'une infection urinaire masculine documentée à une enterobactérie multisensible</i>	37
3. <i>Durée de prescription en cas de traitement par FQ</i>	37
F. PRECAUTIONS D'EMPLOI DES FLUOROQUINOLONES	38
1. <i>Effets liés aux FQ</i>	38

2. Modification de prescription des FQ selon le terrain.....	39
3. Information du patient par rapport à la tendinopathie	39
4. Tendinopathie aux FQ dans la patientèle.....	40
5. Elimination rénale des FQ.....	40
6. Pratique sportive et FQ.....	40
G. ANALYSE BIVARIEE	41
1. Lien entre score de connaissance et âge	41
2. Lien entre score de connaissance et sexe	41
3. Lien entre score de connaissance et formation des répondants	42
4. Lien entre score de connaissance et activité universitaire	42
5. Lien entre score de connaissance et mode d'exercice	42
6. Lien entre score de connaissance et structure de soin	44
7. Lien entre score de connaissance et source d'information pour les infections urinaires.....	45
8. Lien entre âge et utilisation d'Antibiocliv	45
9. Lien entre score de connaissance et sentiment d'être à l'aise avec les infections urinaires.....	45

V. DISCUSSION..... 46

A. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	46
B. FORCES ET BIAIS DE L'ETUDE	46
C. REPOSE A LA QUESTION POSEE	47
D. INTERPRETATION DES RESULTATS.....	48
1. Description de l'échantillon	48
2. Critère de jugement principal : le score de connaissance.....	50
3. Analyse bivariée du score de connaissance par rapport aux variables explicatives.....	50
4. Interprétation des réponses aux questions.....	52
5. Perspectives, applications pratiques	60

VI. BIBLIOGRAPHIE..... 64

VII. ANNEXES..... 71

TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES

<i>Figure 1 : Boîte à moustaches âge des répondants</i>	22
<i>Figure 2 : Score obtenu au questionnaire</i>	25
<i>Figure 3 : Boîte à moustaches du score au questionnaire</i>	25
<i>Figure 4 : Cystite à risque de complications, traitement probabiliste par ordre décroissant</i>	27
<i>Figure 5 : Antibiothérapie d'une cystite à risque de complications, en documenté, par ordre décroissant</i>	28
<i>Figure 6 : Antibiothérapie de la cystite à risque de complications, en cas d'allergie à la pénicilline</i>	29
<i>Figure 7 : Antibiothérapie probabiliste d'une PNA simple, par ordre décroissant</i>	31
<i>Figure 8 : Antibiothérapie d'une PNA documentée à une entérobactérie multisensible, par ordre décroissant</i>	33
<i>Figure 9 : Antibiothérapie d'une PNA documentée, cas d'une allergie à la pénicilline, réponses par ordre décroissant</i>	35
<i>Figure 10 : Antibiothérapie probabiliste d'une infection urinaire masculine, classée par ordre décroissant</i>	36
<i>Figure 11 : Régression linéaire de la variable score de connaissance par rapport à l'âge</i>	41
<i>Figure 12 : Boîte à moustaches du score en fonction du mode d'exercice</i>	43
<i>Figure 13 : Boîte à moustaches du score en fonction de la structure de soin</i>	44

TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Seuil de significativité de la bactériurie selon les espèces bactériennes et le sexe.....</i>	<i>4</i>
<i>Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de l'échantillon</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 3 : Répartition des participants selon leur source d'information préférée</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 4 : Répartition du score au questionnaire</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 5 : Aisance des médecins dans l'antibiothérapie des infections urinaires.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 6 : Effets liés aux FQ selon les participants.....</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 7 : Terrain impactant la prescription de FQ.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 8 : Score de connaissance en fonction du mode d'exercice</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 9 : Score du questionnaire en fonction de la structure de soin.....</i>	<i>44</i>

I. INTRODUCTION

En 2018, les prescriptions d'antibiotiques étaient à 93 % issues de la médecine de ville, dont 13 % à prescription initiale hospitalière.(1) Les pathologies de l'arbre urinaire regroupaient 16,4% des prescriptions d'antibiotiques en ville en 2016 , après les pathologies ORL et respiratoires basses pour respectivement 43,8 et 22,7%.(2)

La consommation d'antibiotiques s'est stabilisée entre 2008 et 2018. Elle a même régressé de 6,3 prescriptions pour 100 patients entre 2016 et 2018 pour les antibiotiques pourvoyeurs d'antibiorésistance tels que l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3 ou 4^{ème} génération (C3G et C4G) et les fluoroquinolones (FQ).(3) Les efforts doivent donc être poursuivis. Cependant la région des Hauts-de-France se situe dans la fourchette haute de la consommation d'antibiotiques toutes classes d'antibiotiques confondues, avec 24,4 DDJ/1000 habitants/jour, contre 22,5 au niveau national.(4)

La part actuelle des souches d'*Escherichia coli* productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) étant en constante augmentation (2,2 % des souches d'*E.coli* en 2008 et 6,7% en 2017 selon le rapport de l'Observatoire National de l'Epidémiologie des Résistances Bactériennes aux Antibiotiques), les médecins généralistes ont un rôle à jouer dans l'épargne des antibiotiques à fort impact sur la flore intestinale.(5) La liste des antibiotiques dits « critiques » établie en 2016 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments pointe du doigt l'amoxicilline-acide clavulanique, les FQ, et les C3G.(6) La désescalade thérapeutique étant plus aisée en cas de bactérie multisensible, il apparaît indispensable de la réaliser. Le référentiel actuel français pour la prise en charge des infections urinaires est celui de

la Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française (SPILF), actualisé en 2017 et publié en 2018.

Le choix thérapeutique des médecins généralistes devant une infection urinaire communautaire (en particulier à germe multisensible) est donc important notamment dans leur adéquation avec les recommandations actuelles.

Les FQ sont des molécules de choix dans les infections urinaires de par leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Cependant du fait de leurs résistances et des données de pharmacovigilance actuelles, leur utilisation est encadrée.

Sur le plan européen, l'Agence Européenne des médicaments avait tenu une audience publique le 13 juin 2018 au sujet du profil de tolérance de la classe des FQ.(7) Les médecins sont informés d'un risque d'effets indésirables invalidants, durables, possiblement irréversibles.(8)

Sur le plan national, l'Agence Nationale de Sécurité des médicaments avait émis une lettre aux professionnels de santé en octobre 2018 mettant en garde sur un risque d'anévrisme de l'aorte, de dissections aortiques avec l'utilisation des FQ.(9) En avril 2019, des restrictions d'utilisation ont été précisées.

Il y a peu de données permettant d'analyser les précautions prises lors de la prescription des FQ.

Le bon usage des FQ en médecine de ville, reste donc essentiel.

L'objectif est d'évaluer l'antibiothérapie des infections urinaires à germe multisensible de l'adulte en médecine générale. Les précautions prises par les médecins généralistes à propos des FQ seront également étudiées.

II. ETAT DES CONNAISSANCES

A. Actualisation des recommandations de la SPILF de 2017

1. Définition d'une infection urinaire à risque de complications

Les facteurs de risque de complications sont les suivants :

- Sexe masculin
- Présence d'une anomalie de l'arbre urinaire, qu'elle soit organique ou fonctionnelle
- Age supérieur à 75 ans ou âge supérieur à 65 ans avec 3 critères ou plus selon la classification de Fried (perte de poids involontaire lors de l'année qui précède, fatigue/faiblesse, activité physique réduite, vitesse de marche lente, faible endurance)
- Grossesse
- Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min)

2. Les critères de gravité

La gravité est définie pour un quick sofa supérieur ou égal à 2 (un point est donné en cas de fréquence respiratoire supérieure à 22 cpm, de pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, d'altération de la conscience).

La présence d'un choc septique ou la nécessité d'un geste urologique de drainage sont également des critères de gravité.

3. Interprétation de l'ECBU

La leucocyturie est dite significative si elle est supérieure ou égale à 10^4 /mL ou 10 /mm³. Concernant la bactériurie, le tableau 1 expose les seuils de significativité

selon les espèces bactériennes et le sexe.

Espèces bactériennes	Sexe	Seuil de significativité
<i>E.coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Hommes Femmes	10 ³ UFC/mL
Entérobactéries autres que <i>E.coli</i> , entérocoques, <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Hommes	10 ³ UFC/mL
	Femmes	10 ⁴ UFC/mL
BGP : <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Aerococcus urinae</i> , entérocoque non associé à <i>E.coli</i> , staphylocoque à coagulase négative autre que <i>S. saprophyticus</i> . BGN : <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , autres <i>Pseudomonaceae</i> <i>Candida spp</i>	Hommes Femmes	10 ⁵ UFC/mL
Lactobacilles, streptocoques alpha hémolytiques, <i>Gardnarella vaginalis</i> , <i>Bifidobacterium spp</i> , bacilles diphtériiformes (hormis <i>C.urealyticum</i> et <i>Corynebacterium seminale</i>).	Hommes Femmes	Non significatif (contamination)

Tableau 1 : Seuil de significativité de la bactériurie selon les espèces bactériennes et le sexe

(10)

4. Seuils de résistance autorisés selon la pathologie

Pour la prise en charge des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires masculines (IUM) urgentes, 10% de résistance à *E.coli* sont acceptés et moins de 10% en cas de sepsis sévère.

Pour la prise en charge des cystites, il est autorisé une résistance de 20% à *E.coli*, sauf pour les cystites à risque de complications pour lesquelles un seuil de 10% est recommandé.

5. Choix de la molécule en fonction du type d'infection urinaire

a) Cystite simple

Le choix se fait parmi la fosfomycine en monodose et le pivmecillinam 200 mg matin et soir pendant 5 jours en cas de traitement probabiliste. Il n'est pas recommandé de réaliser un ECBU dans ce cas.

b) Cystite à risque de complications

L'antibiothérapie devrait être, si possible, différée et adaptée à l'antibiogramme. Par ordre de préférence l'amoxicilline pour 7 jours, le pivmecillinam pour 7 jours, la nitrofurantoïne pour 7 jours, la fosfomycine trométamol en schéma J1J3J5, et le triméthoprimé pour 5 jours peuvent être utilisés.

Si un traitement probabiliste est choisi, le choix se fait parmi la fosfomycine en schéma J1J3J5 ou la nitrofurantoïne, à adapter dès que possible à l'antibiogramme. Les FQ ne font plus partie des recommandations dans les cystites à risque de complications depuis l'actualisation de 2017.

c) PNA

En probabiliste, pour une PNA simple, le choix se fait entre une FQ (ciprofloxacine ou lévofloxacine) - excepté l'ofloxacine-, et une C3G injectable (ceftriaxone ou céfotaxime). En cas d'utilisation d'une FQ dans les 6 derniers mois, la prescription de cette famille devrait être évitée.

Pour les PNA à risque de complications, les C3G injectables (ceftriaxone ou céfotaxime) constituent le socle de l'antibiothérapie. En présence de signes de gravité et/ou de facteurs de risque de BLSE, l'association à de l'amikacine pourra être discutée, ce traitement relevant d'une hospitalisation.

Le traitement de relais des PNA est, par ordre de préférence : l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, une FQ, le céfixime, le cotrimoxazole.

VIVIER Mathilde

Le pivmécillinam, la nitrofurantoïne et la fosfomycine ne doivent pas être utilisés dans cette indication.

d) Infection urinaire masculine

En traitement probabiliste ambulatoire, le choix de l'antibiothérapie porte sur la ciprofloxacine, la lévofloxacine (en l'absence d'utilisation de FQ dans les 6 mois) ou une C3G injectable (ceftriaxone ou céfotaxime). En cas de quick sofa supérieur ou égal à 2, le traitement comprend une C3G injectable associée à de l'amikacine notamment en cas de facteurs de risque de BLSE.

L'adaptation du traitement à l'antibiogramme se fait dès que possible, avec une molécule au choix parmi la ciprofloxacine, la lévofloxacine ou l'ofloxacine puis le cotrimoxazole puis une C3G injectable (ceftriaxone ou céfotaxime), par ordre de préférence.

B. Epidémiologie des infections urinaires

Une étude épidémiologique française de 2016, basée sur l'évaluation de 1119 patients en ambulatoire, rapporte 73% d'*E. coli*, 7% d'*Enterococcus spp.*, 6% de *Klebsiella spp.*, 4% de *Proteus spp.*, 3% de *Staphylococcus spp* et 2% de *Pseudomonas spp.*

Les résistances d'*E.Coli* aux antibiotiques étaient de :

- 25,5% pour le cotrimoxazole
- 17% pour l'ofloxacine
- 5,6% pour le céfixime
- 2,2% pour la nitrofurantoïne
- 1,2% pour la fosfomycine (11)

C. Particularités des fluoroquinolones

1. Evolution des quinolones, les différentes générations

La molécule de base est la chloroquine, antipaludéen de synthèse. L'acide nalidixique est un dérivé de chloroquine, avec une activité antibactérienne. Il a été isolé en 1962. Son usage thérapeutique est limité car le spectre est étroit (limité aux entérobactéries). Il a une demi-vie courte (1,5 heures) et une liaison élevée aux protéines.

D'autres molécules dérivées de l'acide nalidixique sont les quinolones de première génération dites urinaires :

- l'acide oxolinique qui présente une moins forte liaison protidique,
- la fluméquine qui possède une activité sur les bactéries gram négatives,
- l'acide pipémidique ou pipérazine, qui a une demi-vie plus longue que l'acide nalidixique.

En combinant les propriétés de ces trois molécules, on obtient la norfloxacine en 1978, quinolone de deuxième génération. Cette génération comprend la norfloxacine qui a une activité urinaire ainsi que d'autres molécules à activité élargie, systémique. C'est le cas de la ciprofloxacine, l'ofloxacine, la loméfloxacine, la péfloxacine, ainsi que l'énoxacine.

La troisième génération de FQ regroupe la lévofloxacine, forme lévogyre de l'ofloxacine, mais avec une CMI deux fois plus faible que la précédente, la sparfloxacine, la grépafloracine, la gatifloxacine. L'activité antibactérienne est élargie aux streptocoques et aux bactéries atypiques.

La quatrième génération de FQ comporte essentiellement la moxifloxacine,

avec un spectre étendu aux anaérobies strictes.(12)

2. Pharmacocinétique des fluoroquinolones

a) Absorption

L'absorption se fait au niveau duodéno-jéjunal. Elle peut être altérée par la présence de cations aluminium, magnésium, calcium (présents dans les antiacides). Le sucralfate et les ions métalliques (fer, zinc) inhibent également l'absorption. Ainsi la prise concomitante de cations aluminium et de ciprofloxacine réduit la biodisponibilité de l'ordre de 80%.(13)

b) Biodisponibilité et liaison protidique

La biodisponibilité est bonne par voie orale. Elle est en effet proche de 100% pour la lévofloxacine, elle est de 90% pour l'ofloxacine, et un peu moins élevée pour la ciprofloxacine (70%). (14)

La fixation aux protéines est faible (25% pour ofloxacine, 30% pour ciprofloxacine et lévofloxacine, et, 15% pour la norfloxacine). (15)

c) Diffusion tissulaire et cellulaire

Les FQ ont un faible poids moléculaire (à l'exception de la norfloxacine), sont lipophiles et ont une bonne biodisponibilité par voie orale comme décrit plus haut. Le volume de distribution est important, et la diffusion tissulaire est large (pulmonaire, digestive, prostatique, osseuse...). Certaines FQ ont une meilleure diffusion selon le site, c'est le cas de la moxifloxacine pour le système nerveux central et la ciprofloxacine pour la prostate. La ciprofloxacine est utile pour les infections digestives, biliaires. (13)

Il existe une fixation aux cartilages également et un passage dans le lait maternel.

La diffusion cellulaire est élevée expliquant l'action sur les germes

intracellulaires. Les concentrations sériques sont peu élevées avec pour conséquence un risque d'antibiorésistance.(16)

d) Elimination

L'élimination se fait par voie hépatique et/ ou urinaire. L'élimination est majoritairement urinaire pour lévofloxacine et ofloxacine. Elle est mixte, urinaire et hépatique, pour la ciprofloxacine et la norfloxacine.(17) (18)

Les demi-vies d'élimination permettent un traitement en une ou deux prises par jour. Les concentrations urinaires sont élevées.(14)

3. Pharmacodynamie/Spectre antibactérien

Les FQ ont une activité à la fois temps et concentration-dépendante (importance du rapport de l'aire sous la courbe/CMI). La bactéricidie est rapide et marquée. L'action se fait au niveau d'enzymes utilisées pour la réplication de l'ADN bactérien : les FQ créent un complexe ternaire avec la topo-isomérase IV (mécanisme pour les Gram +) ou l'ADN gyrase (mécanisme pour les Gram -) ce qui a pour conséquence la mort cellulaire. Les FQ possèdent un effet post-antibiotique.(16)

Concernant le spectre antibactérien, celui-ci diffère selon le type de FQ. On distingue :

- Les FQ urinaires (norfloxacine) : efficacité sur *E.coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp.*
- Les FQ systémiques : efficacité sur les entérobactéries, les bactéries intracellulaires, les staphylocoques méti-S, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacillus anthracis*. Inefficacité sur *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* méti-R, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.* et la majorité des bactéries

anaérobies. La ciprofloxacine est anti-pyocyanique.

- Les FQ anti-pneumococciques : efficacité sur *Streptococcus pneumoniae* pour la lévofloxacine et la moxifloxacine.
- Une efficacité est mise en évidence sur les mycobactéries pour ciprofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine.(17)

4. Effets secondaires

a) Gastro-intestinaux

Les patients peuvent présenter des troubles digestifs à type de diarrhées, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées. Les troubles digestifs sont les effets secondaires les plus fréquents (4 à 6%).(19) La prise de FQ est également associée à des infections à *Clostridium difficile*.(20)

b) Neuropsychiques

Parmi les effets neuropsychiques, on retrouve les céphalées, les vertiges, les troubles neurosensoriels, les myoclonies, l'agitation, la confusion, les convulsions, les troubles du sommeil, la dépression, la psychose, la neuropathie périphérique. Ces effets peuvent être potentialisés par la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Leur fréquence est estimée à 1%.(19) Ces effets seraient dus à une inhibition des récepteurs GABA de type A, entraînant une surstimulation du système nerveux central.(21)

c) Cutanés

On retrouve des cas de rash cutané, d'urticaire, de prurit, d'œdème mais aussi de phototoxicité. Les FQ sont des chromophores c'est-à-dire qu'ils absorbent une partie des rayons lumineux, pour en restituer une partie pouvant être à l'origine de lésions cutanées. Cet effet est dose-dépendant. La molécule devient instable aux UVA. (22) L'effet serait plus important pour la ciprofloxacine que pour

l'ofloxacine.(23) La phototoxicité se présente en zone photo-exposée, à la différence de la photoallergie (la molécule devient un antigène et induit une réaction immunoallergique) qui peut survenir en zone couverte. La prévalence des effets cutanés est entre 0,13 et 0,09%.(24) (25)

d) Musculosquelettiques

Ils sont représentés par des arthralgies, myalgies, tendinopathies. Les tendinopathies demeurent rares (0,2 %) mais peuvent engager le pronostic fonctionnel du patient. Elles concernent majoritairement les tendons calcanéens, le plus souvent de manière bilatérale. Un tiers des cas de tendinopathie est associé à une rupture tendineuse.(26)

Des facteurs de risque de tendinopathie ont été mis en évidence :

- L'âge
- L'insuffisance rénale chronique
- La prise de corticoïdes concomitante
- Durée du traitement par FQ
- Le sexe masculin
- L'activité physique intense
- Sujets greffés d'organes

(27) (28) (29)

La dose cumulée de FQ interviendrait également, ainsi que la durée du traitement, selon une étude de cohorte au Royaume-Uni publiée en 2018.(30)

e) Cardiovasculaires

On décrit un effet proarythmogène des FQ, par allongement de l'intervalle QT. Un QT est long s'il est supérieur à 450 millisecondes chez l'homme et 470 millisecondes chez la femme. Le calcul du QT corrigé se fait grâce à la formule de

Bazett c'est-à-dire que l'intervalle QT non corrigé est divisé par la racine carrée de l'intervalle RR'.

Le risque d'un allongement du QT est une arythmie ventriculaire polymorphe à type de torsades de pointe. Le mécanisme de l'allongement du QT peut être direct par blocage des canaux potassiques du myocyte, induisant un retard de repolarisation. Il peut également être indirect par accumulation de médicaments du fait d'interactions médicamenteuses, par exemple par inhibition du cytochrome P450.

Il faut prendre en compte l'effet de la molécule d'une part et du terrain du patient d'autre part. Parmi les facteurs de risque d'arythmie liés au patient on retient les troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), la présence d'une cardiopathie, le sexe féminin, un QT long congénital, l'âge avancé, l'insuffisance hépatique ou rénale.

L'allongement du QT dépend de la molécule et de la posologie. Ainsi la moxifloxacine est la plus pourvoyeuse d'arythmie, suivie par la gatifloxacine, la lévofloxacine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine.(31) A noter que la lévofloxacine a une élimination rénale, et qu'un ajustement à la fonction rénale prévient du risque arythmogène.(32) Il y a 3 groupes de risque d'allongement du QT : le groupe 1 à fort potentiel d'allongement du QT qui contient la moxifloxacine, le groupe 2 à faible potentiel qui contient l'ofloxacine, la lévofloxacine, la norfloxacine et le groupe 3 à très faible potentiel arythmogène qui contient par exemple la péfloxacine.(33)

Bien que le risque soit minime avec les FQ (de l'ordre de 2,5 cas pour 100 000 patients), il convient de cibler les patients à risque et les interactions médicamenteuses.(19) (34)

La liste des médicaments allongeant le QT selon les classes médicamenteuses est disponible en annexe 2.

Sur le plan cardiovasculaire, des précautions sont également recommandées vis-à-vis des patients présentant des facteurs de risque d'anévrisme ou de dissection aortique, tels que le syndrome de Marfan, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les antécédents personnels de pathologie aortique ou d'antécédents familiaux d'anévrismes.(35)

En effet plusieurs études ont montré un lien entre la prise de FQ et l'apparition d'anévrisme aortique ou de dissection aortique.(36) (37) (38) (39) Une méta-analyse datant de 2019 avait retrouvé que la prise de FQ augmentait le risque par deux (Risque relatif 2,14 IC95% entre 1,93 et 2,36). Le risque serait plus important chez les femmes et les personnes âgées.(40)

f) Hématologiques

Il s'agit de leucopénies, d'hyperéosinophilies, rarement des thrombocytopénies, anémies hémolytiques (majorées en présence d'un déficit en G6PD).(17)

g) Urinaires

Les principaux effets secondaires urinaires sont la cristallurie, la néphrite interstitielle, l'hématurie et l'insuffisance rénale.(41)

h) Hépatiques

Les principaux effets hépato-biliaires sont la cytolyse, l'ictère, l'insuffisance hépatocellulaire.(33)

i) Décollement rétinien

Quelques cas de décollements rétinien ont été décrits.(42)

j) Allergiques

L'hypersensibilité immédiate aux FQ (angio-œdème, anaphylaxie) a une

incidence de 0,4 à 2%. L'exanthème maculopapuleux est décrit également dans les allergies retardées, ainsi que l'hépatite. Les tests cutanés ont un faible rendement dans le diagnostic des allergies aux FQ, le test de provocation orale étant la référence. Il existe des allergies croisées entre les molécules de même classe, du fait d'un noyau commun.(43)

k) Troubles de la régulation glycémique

Des modifications de la glycémie (versant hypoglycémique ou hyperglycémique) peuvent apparaître, soit par affinité des cellules bêta pancréatiques avec hyperinsulinisme, soit par potentialisation des antidiabétiques. L'effet serait plus marqué avec la moxifloxacine puis la lévofloxacine puis la ciprofloxacine.(44)

5. Adaptation posologique selon la molécule

a) Lévofloxacine

- Normoréal : 500 mg/24h
- Clairance 50-20mL/min : 250 mg/24h
- Clairance 19-10 mL/min : 125 mg/24h
- Clairance<10mL/min (ou patient hémodyalysé , ou sous dialyse péritonéale) :125 mg/24h

Aucune adaptation n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.(45)

b) Ofloxacine

- Normoréal : 200mg deux fois par jour
- Clairance 50-20 mL/min : 200 mg par jour
- Clairance <20 mL/min : 200 mg par 48 heures

Chez l'insuffisant hépatique, ne pas dépasser 400 mg /jour.(46)

c) Ciprofloxacine

- Normoréal : 500 mg deux fois par jour
- Clairance 60-30 mL/min : 250 à 500 mg deux fois par jour
- Clairance < 30 mL/min (y compris en hémodialyse ou dialyse péritonéale) : 250 à 500 mg une fois par jour

Aucune adaptation n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.(15)

6. Contre-indications

Les FQ sont contre-indiquées en cas de déficit en G6PD, d'hypersensibilité connue aux FQ, d'antécédent de tendinopathie aux FQ.

Dans la population pédiatrique, leur utilisation doit être limitée à des infections sévères, et initiée par des médecins expérimentés, du fait du risque d'arthropathies.

Chez la femme enceinte, les indications sont réduites, car on craint une atteinte cartilagineuse et articulaire. D'autres molécules doivent être privilégiées. Cependant la ciprofloxacine est la FQ la plus appropriée de sa classe lors de la grossesse, suivie de l'ofloxacine et lévofloxacine.

Lors de l'allaitement, un traitement par ciprofloxacine, ofloxacine ou norfloxacine est possible. Pour les autres molécules, l'allaitement est déconseillé selon les données du CRAT.(47)

L'association des FQ avec la théophylline est contre-indiquée.

Des précautions doivent être prises avec les patients épileptiques, principalement pour la lévofloxacine et l'ofloxacine.(33)

7. Interactions médicamenteuses

La prise concomitante d'ions Mg^{2+} , Al^{3+} , Ca^{2+} (par exemple ceux compris

dans les pansements gastriques), diminue l'absorption digestive des FQ, de même que les sels de fer et le sucralfate.

Il y a une interaction avec les antivitamines K, les anti-inflammatoires, la théophylline, les médicaments allongeant l'intervalle QT, la caféine.

La ciprofloxacine et la norfloxacine inhibent le cytochrome P450.

D'autres molécules métabolisées par le rein peuvent se retrouver en concurrence avec les FQ telles que la cimétidine, le méthotrexate, le furosémide.(15)

(45) (46)

III. MATERIEL ET METHODES

A. Objectifs

L'objectif principal était d'évaluer l'antibiothérapie ambulatoire par les médecins généralistes des Hauts-de-France au cours des infections urinaires, par rapport aux recommandations de la SPILF de 2017, par l'intermédiaire d'un score de connaissance sur 8.

L'objectif secondaire était d'évaluer les précautions d'emploi prises par les médecins généralistes vis-à-vis de la prescription de FQ.

B. Type d'étude

L'étude était épidémiologique, observationnelle, transversale, quantitative, par questionnaires auto-administrés, non randomisée.

C. Population étudiée

La population étudiée était les médecins généralistes des Hauts-de-France ayant répondu au questionnaire.

D. Echantillon

L'échantillonnage a été réalisé sur la base de répondants volontaires, contactés par e-mail. Le lien du questionnaire a été adressé par mail à des médecins généralistes. La diffusion a été réalisée via le Collège des Enseignants de Médecine Générale de Lille, via le secrétariat de la faculté de médecine et maïeutique de Lille et celui d'Amiens, ainsi que par une diffusion d'un lien de questionnaire en ligne.

E. Critères d'inclusion, de non-inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Etre médecin généraliste
- Exercer dans les Hauts-de-France
- Remplaçants en médecine générale
- Activité en cours, libérale, hospitalière ou mixte

Les critères d'exclusion étaient :

- La réponse antérieure au questionnaire
- L'absence d'activité médicale en cours
- Les étudiants en médecine ne disposant pas de licence de remplacement

F. Questionnaire

1. Elaboration du questionnaire

Le questionnaire a été élaboré en plusieurs parties après une revue de la littérature. Une partie était dédiée à la description des participants, leur sexe, leur âge, leur mode d'exercice, leur formation, leur activité universitaire. Cette partie comportait 8 questions.

Puis le questionnaire déclinait la prise en charge de différentes infections urinaires (une cystite à risque de complications, une PNA simple, une IUM fébrile sans signes de gravité). Les questions de cette deuxième partie étaient des questions fermées à choix simple, il y en avait 13.

Une dernière partie était consacrée à l'utilisation des FQ en particulier. Les questions étaient des questions fermées à choix multiples ou simple, au nombre de 6.

VIVIER Mathilde

Le questionnaire comptait donc 27 questions, il est disponible en annexe 1.

Parmi ces questions, 8 étaient destinées à l'élaboration d'un score pour la prise en charge des infections urinaires, c'est le cas des questions numéro 9,10,11,13,15,18,19 et 20. Ce score sur 8 était le critère de jugement principal.

Un pré-test a été effectué auprès de médecins généralistes, permettant quelques ajustements avant diffusion, notamment sur la précision de critères de complications des infections urinaires.

L'élaboration du questionnaire s'est faite sur le logiciel Sphinx Online. La composition du questionnaire est basée sur les thérapeutiques recommandées dans le cadre des recommandations actualisées de la SPILF en 2017. L'antibiothérapie des cystites simples a été exclue du questionnaire, ainsi que les infections urinaires gravidiques, les infections liées aux soins et les infections urinaires récidivantes afin de limiter le nombre de questions et la durée de réponse globale.

2. Notation pour le score

Question 9 : Réponse à choix simple = 1 point si réponse « nitrofurantoïne » ou « fosfomycine »

Question 10 : Réponse à choix simple = 1 point si « amoxicilline »

Question 11 : Réponse à choix simple = 1 point si « nitrofurantoïne », « fosfomycine J1J3J5 » ou « triméthoprim »

Question 13 : Réponse à choix simple = 1 point si « ceftriaxone », « lévofloxacine » ou « ciprofloxacine »

Question 15 : Réponse à choix simple = 1 point si « amoxicilline »

Question 18 : Réponse à choix simple = 1 point si « ciprofloxacine », « lévofloxacine », « céfixime », « TMP-SMX », « ofloxacine »

Question 19 : Réponse à choix simple = 1 point si « ciprofloxacine »,

« lévofloxacine », « ceftriaxone » ou « céfotaxime »

Question 20 : Réponse à choix simple = 1 point si « ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine puis TMP-SMX puis C3G ».

G. Recueil des données

La diffusion du questionnaire a été possible grâce au logiciel Sphinx Online qui établit un lien d'accès en ligne. Ce même logiciel a collecté les réponses au questionnaire, de manière anonymisée. Les résultats ont pu être importés vers une base Excel grâce à la fonction « analyse de données » du logiciel. Le recueil s'est fait sur une période allant de janvier 2020 à avril 2020.

H. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS. Les variables qualitatives ont été expliquées par leur effectif et pourcentage. Les variables quantitatives ont été expliquées soit par leur moyenne, leur écart type et leur intervalle de confiance à 95%, soit par leur médiane, quartiles et interquartiles lorsque la distribution n'était pas normale.

Le risque alpha a été fixé à 5%, la valeur du p était considérée comme significative si elle était inférieure à 0,05.

Les comparaisons de moyennes pour des échantillons indépendants ont été réalisées avec un test de Student lorsque les variables étaient considérées comme normales. Un test non paramétrique de Mann Withney a été utilisé pour la comparaison des moyennes lorsque la taille des échantillons indépendants était inférieur à 30. Un test de Kruskal Wallis a été utilisé lorsqu'une comparaison de plusieurs moyennes pour des effectifs inférieurs à 30 était nécessaire.

VIVIER Mathilde

Les statistiques ont été réalisées avec l'aide du Dr Franck Ammeux, titulaire d'un master en biostatistiques.

I. Déclarations éthiques

Une déclaration a été faite auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés auprès de la référente Informatiques et Libertés de la faculté de médecine et maïeutique de Lille (Madame Buyssechaert Anne).

IV. RESULTATS

A. Analyse descriptive des participants

1. Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Les différentes données démographiques de l'échantillon sont regroupées dans le tableau 1. L'âge moyen des femmes était de 41,99 ans (IC95% entre 39,54 et 44,44) alors que l'âge moyen des hommes était de 53,14 ans (IC95% entre 51,38 et 54,89). L'âge des femmes était significativement inférieur à celui des hommes selon le test T de Student ($p < 0,05$). La figure 1 montre la répartition de l'âge des répondants.

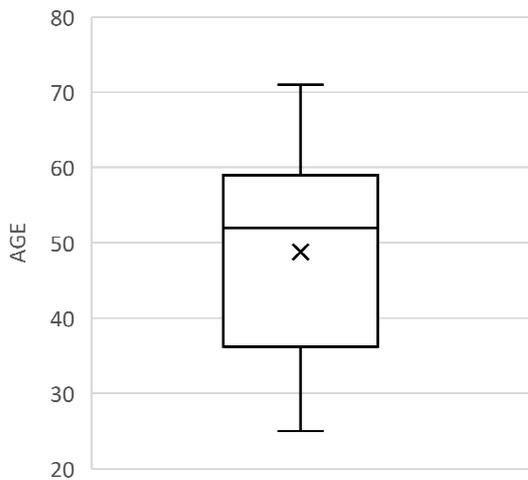


Figure 1 : Boîte à moustaches âge des répondants

Caractéristiques démographiques de la population étudiée (Effectif total n=245)

Age [IC95%]

Moyenne	48,8[47,2-50,4]
Minimum	25
1 ^{er} Quartile	36,3
Médiane	52
3 ^{ème} Quartile	59
Maximum	71
Donnée manquante	1

Nombre d'années d'exercice [IC95%]

Moyenne	20[18,5-21,6]
Minimum	0
1 ^{er} Quartile	7
Médiane	22
3 ^{ème} Quartile	30
Maximum	43
Données manquantes	6

Sexe

Féminin	38,9% (n=95)
Masculin	61,1% (n=149)
Donnée manquante	n=1

Mode d'exercice

Libéral	89,8% (n=219)
Salarié	4,1% (n=10)
Mixte	6,1% (n=15)
Donnée manquante	n=1

Structure de soin

Cabinet seul	34% (n=83)
Cabinet en association	44,3% (n=108)
MSP	11,5% (n=28)
Autre	10,2% (n=25)
Donnée manquante	n=1

Formation en infectiologie

Oui	5,8% (n=14)
Non	94,2% (n=229)
Données manquantes	n=2

Activité universitaire

Oui	33,7% (n=82)
Non	66,3% (n=161)
Données manquantes	n=2

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de l'échantillon

2. Source d'information pour les infections urinaires

La répartition des réponses en fonction de la source d'information préférée dans les infections urinaires est indiquée dans le tableau 3.

Source d'information	Effectifs	Pourcentages (%)
VIDAL recos	11	4,5
Recommandations HAS	23	9,4
Antibiocliv	161	66
Site infectiologie.com	2	0,8
Recommandations de la SPILF	3	1,2
Presse médicale	10	4,1
Formation médicale continue	28	11,5
Autre	6	2,5
Total valides	244	100
Donnée manquante	1	

Tableau 3 : Répartition des participants selon leur source d'information préférée

Les sources d'information préférées dans les infections urinaires étaient Antibiocliv (66,4%), la formation médicale continue (11,5%) puis les recommandations HAS (9,4%) suivies de VIDAL recos (4,5%) et d'autres sources (presse médicale, recommandations de la SPILF, site infectiologie.com) qui revenaient moins fréquemment.

B. Score de connaissance

1. Critère de jugement principal : score de connaissance

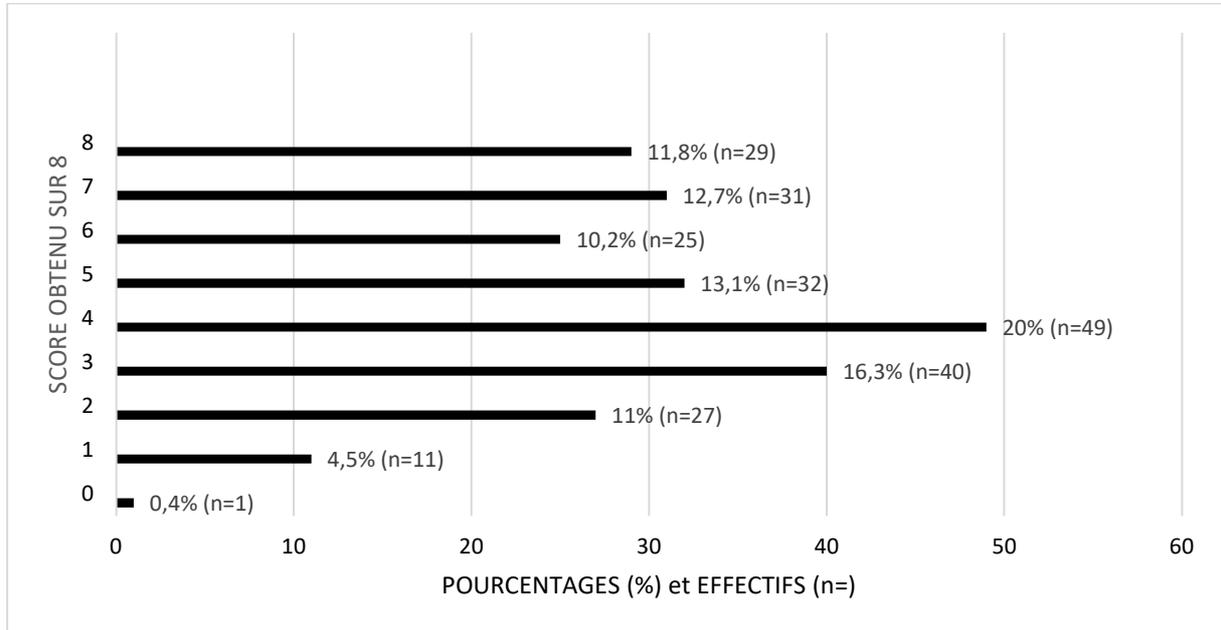


Figure 2 : Score obtenu au questionnaire

Données	Valeur
Effectif total	245
Moyenne	4,65
Valeur minimale	0
Quartile 1	3
Médiane	4
Quartile 3	6
Valeur maximale	8
Valeur manquante	0

Tableau 4 : Répartition du score au questionnaire

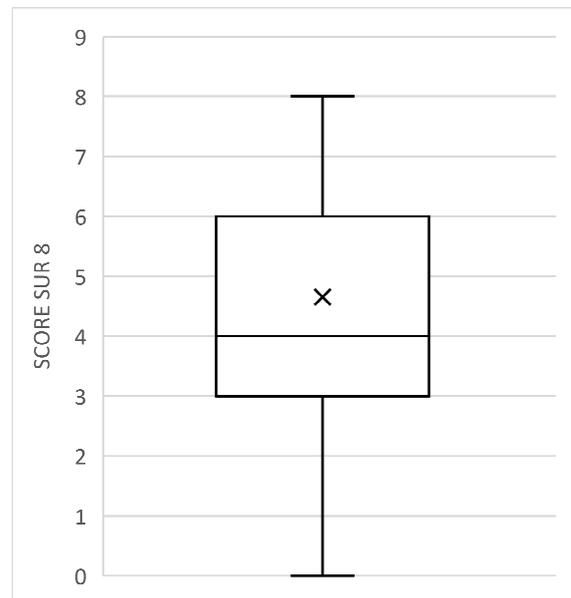


Figure 3 : Boîte à moustaches du score au questionnaire

VIVIER Mathilde

Le score médian obtenu au questionnaire était de 4 sur 8 (tableau 4 et figure 3). Le score ne respectait pas une loi normale.

Les personnes ayant eu un score inférieur à la médiane étaient 79 soit 32,2%. Ceux qui ont obtenu un score supérieur ou égal à la médiane étaient 166 soit 67,8% de l'échantillon.

Le score minimal était de 0, en sachant que les personnes n'ayant pas répondu complètement au questionnaire ont été prises en compte. Le score maximal était de 8. Le score maximal a été atteint pour 29 participants.

C. Antibiothérapie de la cystite à risque de complications

1. Traitement probabiliste

Les réponses considérées comme correctes étaient « **nitrofurantoïne** » et « **fosfomycine** ». 44,7% (n=109) des participants ont répondu correctement. 7,3% ont choisi une FQ pour le traitement probabiliste de la cystite à risque de complications (somme des pourcentages de réponses pour « ciprofloxacine », « ofloxacine monodose », « lévofloxacine » et « ofloxacine »). Le pivmécillinam a été choisi pour 25% (n=61) d'entre eux (figure 4). Une donnée était manquante à cette question. L'effectif valide était de 244.

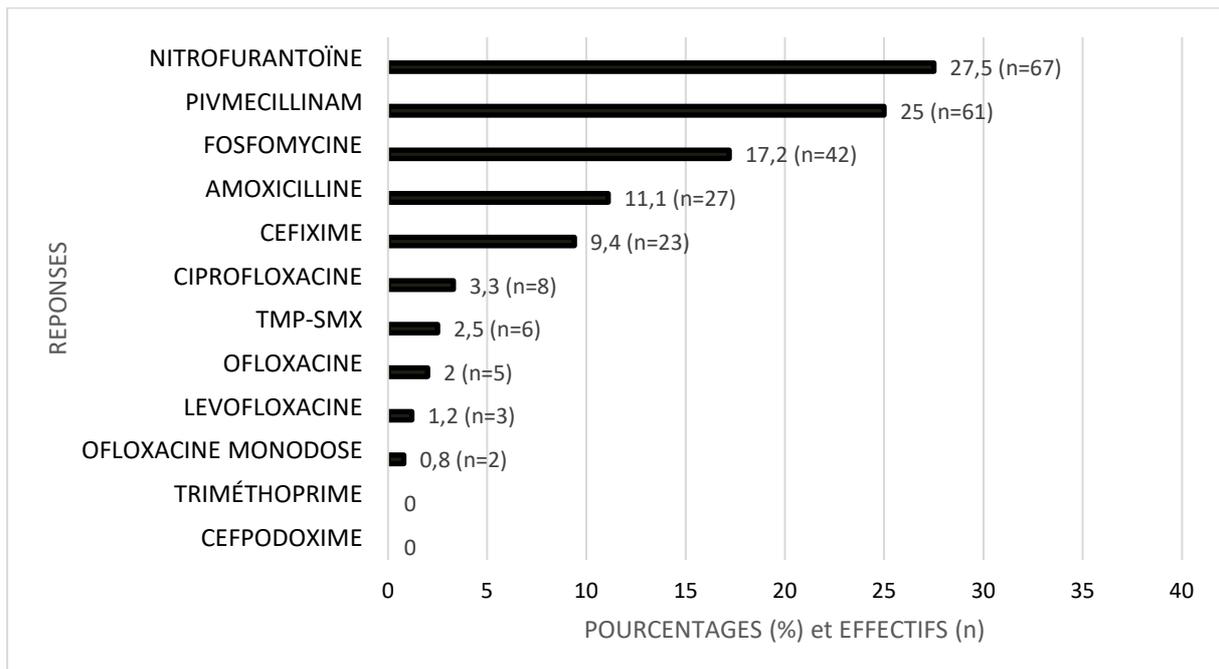


Figure 4 : Cystite à risque de complications, traitement probabiliste par ordre décroissant

2. Antibiothérapie de la cystite à risque de complications, cas d'une entérobactérie multisensible

La figure 5 montre le traitement choisi par les médecins. Le choix correct était l'**amoxicilline** qui a réuni 46,5% (n=113) des réponses. Le pivmécillinam a été choisi par 20,2% (n=49) des médecins. La fosfomycine monodose a collecté 9,5% (n=23) des réponses contre 1,2% (n=3) pour la fosfomycine 3 doses. Les FQ regroupaient 3,7% (n=9) des prescriptions. Pour cette question, 2 réponses étaient manquantes soit un total valide de 243/245.

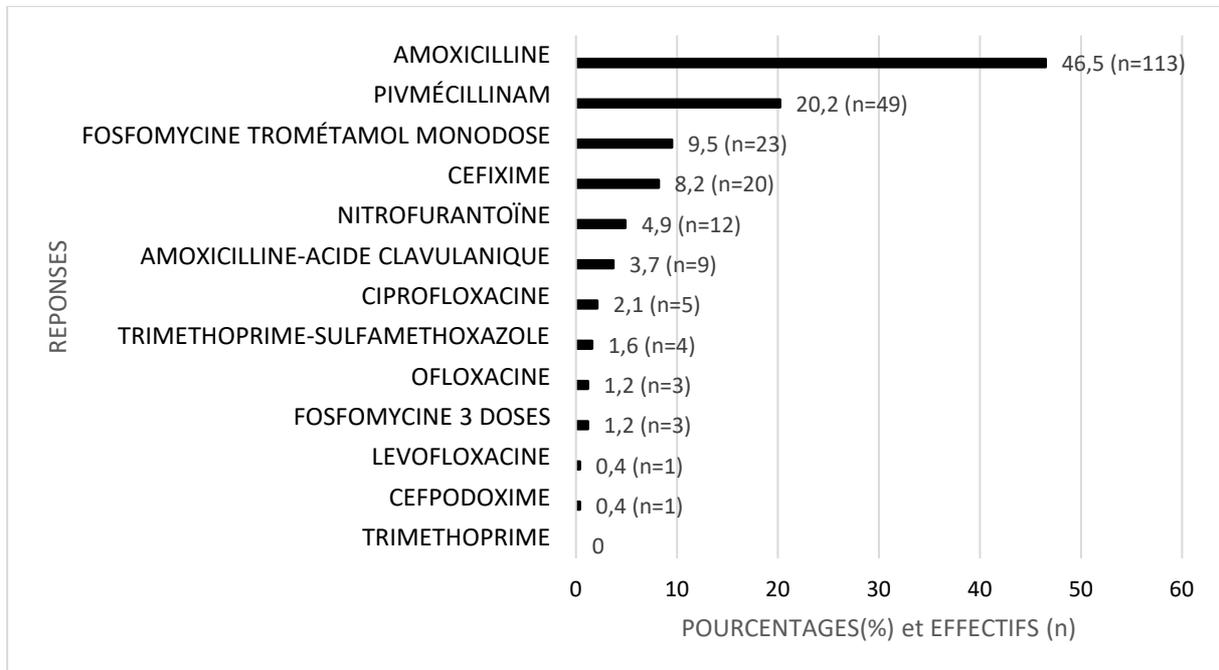


Figure 5 : Antibiothérapie d'une cystite à risque de complications, en documenté, par ordre décroissant

3. Cystite à risque de complications et allergie à la pénicilline

Les réponses considérées comme valides à cette question étaient « **nitrofurantoïne** », « **fosfomycine 3 doses** », « **triméthoprime** ». Ces 3 modalités ont comptabilisé au total 50% (n=122) des réponses valides, dont 40,2% (n=98) pour la nitrofurantoïne seule. Les FQ représentaient 14,4% (n=35) des choix. La figure 6 montre la répartition des différentes réponses. Une seule donnée était manquante, le total de réponses valides était donc de 244/245.

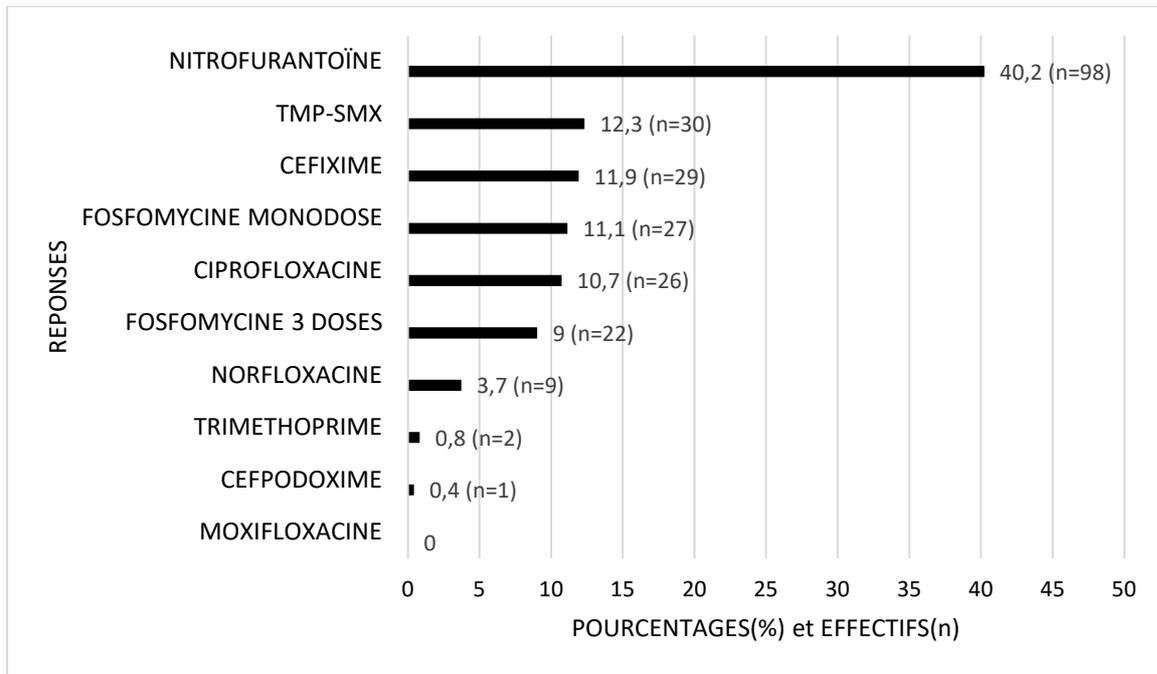


Figure 6 : Antibiothérapie de la cystite à risque de complications, en cas d'allergie à la pénicilline

4. Confiance des praticiens dans leur prise en charge

A la question : « Vous sentez-vous à l'aise avec la prescription des infections urinaires à germes multisensibles ? », les réponses sont celles présentées dans le tableau 5. La modalité la plus représentée est « **plutôt oui** », avec 55,3%.

Réponses	Effectifs	Pourcentages (%)
Pas du tout	3	1,2
Plutôt non	14	5,7
Cela dépend	63	25,8
Plutôt oui	135	55,3
Tout à fait	29	11,9
Total des valides	244	100
Donnée manquante	1	

Tableau 5 : Aisance des médecins dans l'antibiothérapie des infections urinaires

D. Antibiothérapie de la pyélonéphrite aiguë

1. Traitement probabiliste

56,9% (n=139) ont choisi une réponse considérée comme correcte c'est-à-dire « **ciprofloxacine** », « **lévofloxacine** » ou « **ceftriaxone** ». La FQ qui a été la plus citée était la ciprofloxacine avec 22,5% (n=55) des réponses valides. Les résultats sont présentés à la figure 7. Une seule donnée était manquante, le total des réponses valides a été de 244.

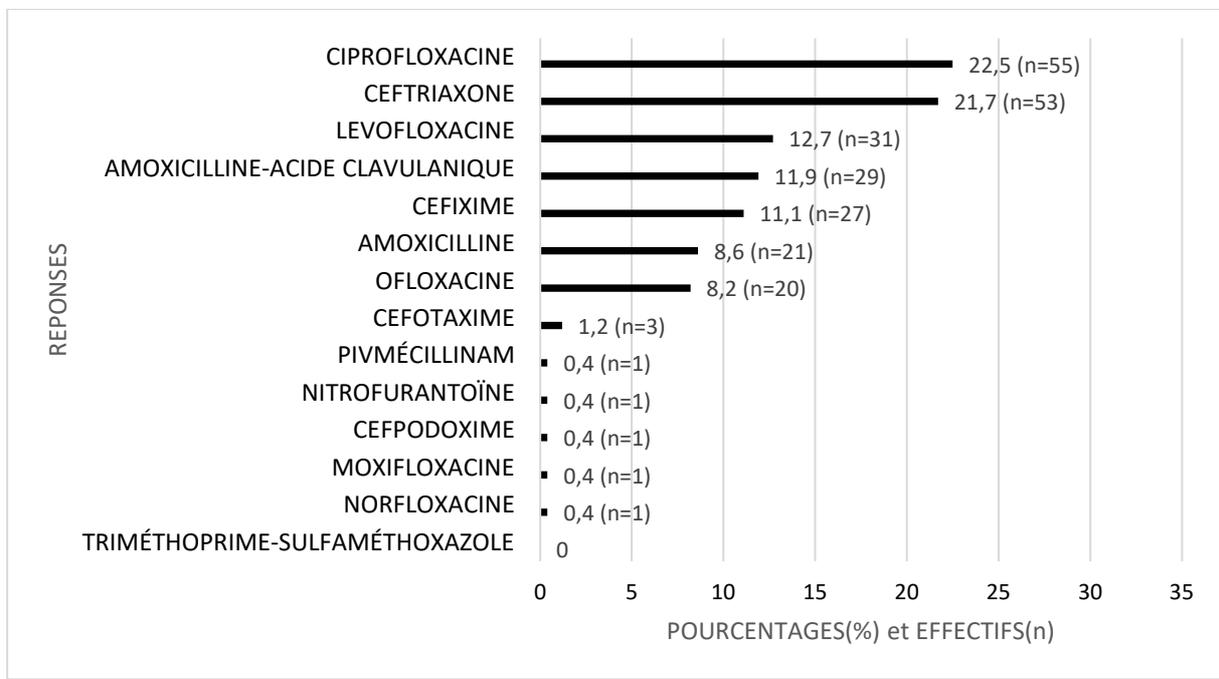


Figure 7 : Antibiothérapie probabiliste d'une PNA simple, par ordre décroissant

2. Explication du choix

A la question « Quelle est la raison principale de votre choix ? » à propos de l'antibiothérapie probabiliste d'une PNA simple, les résultats ont été les suivants :

- 42,4% (n=103) ont évoqué la **bonne diffusion urinaire**
- 28,8% (n=70) ont évoqué le **spectre de l'antibiotique**
- 10,7% (n=26) ont évoqué la **limitation de l'antibiorésistance**
- 8,2% (n=20) ont évoqué le **taux de résistance à *E.coli***
- 7,4% (n=18) ont évoqué la **voie d'administration**
- 2,5% (n=6) ont évoqué la **tolérance à la molécule**
- 0% (n=0) ont évoqué le **coût du traitement**

Le total des réponses valides à cette question était de 243. 2 personnes n'ont pas répondu à cette question.

3. Antibiothérapie documentée de la PNA simple

La figure 8 montre la répartition des réponses dans le cas d'une PNA simple, sans facteurs de gravité, documentée à une entérobactérie multisensible, en l'absence d'allergie. Le traitement attendu était l'**amoxicilline**.

L'amoxicilline-acide clavulanique (11,9%, n=29) arrivait en deuxième position derrière l'**amoxicilline** (53,9%, n=131).

16,9% (n=41) ont choisi une FQ. 3,3% (n=8) ont choisi une céphalosporine de troisième génération. Les réponses valides ont été de 243 pour cette question, 2 personnes n'ont pas répondu.

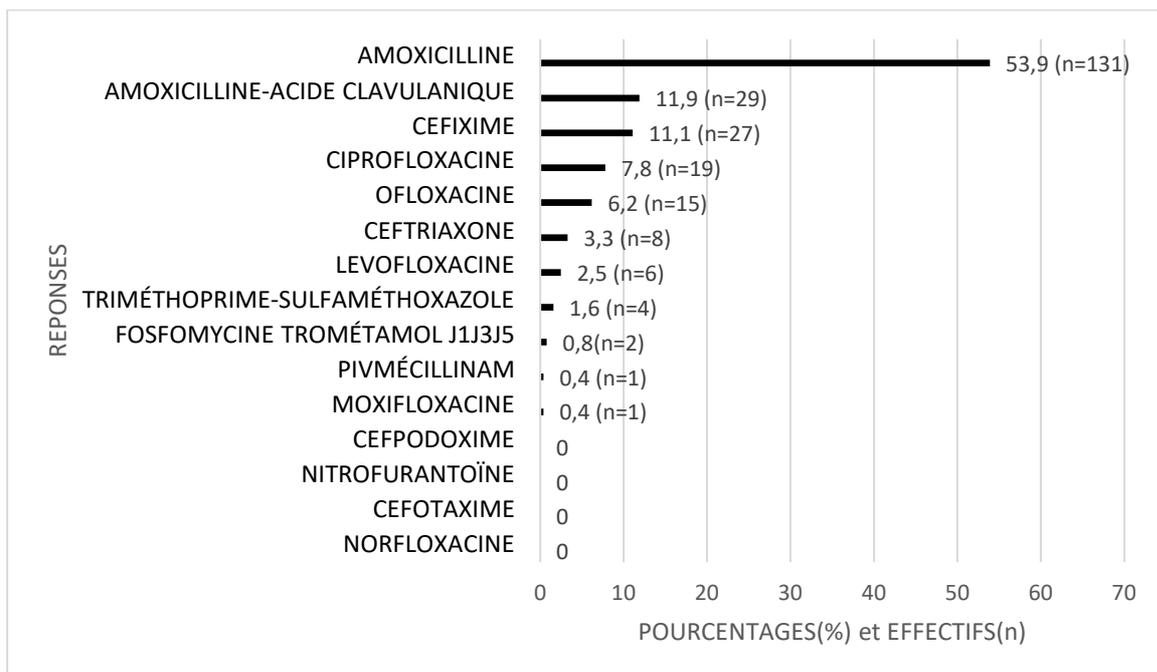


Figure 8 : Antibiothérapie d'une PNA documentée à une entérobactérie multisensible, par ordre décroissant

4. Raison du choix

La raison mise en avant pour expliquer le choix de l'antibiothérapie dans la PNA documentée a été le **suivi des recommandations** pour 35,3% (n=85). 24,1% (n=24,1) ont mentionné le **maintien de la prescription faite en probabiliste si le germe était sensible**. Le **spectre de l'antibiotique** a été choisi par 19,1% (n=46) des répondants. La **tolérance du traitement** a regroupé 13,3% (n=32) des réponses. **L'observance du traitement** a été choisie par 3,7% (n=9) des répondants. La **durée du traitement** et le **coût du traitement** ont réuni respectivement 2,5% (n=6) et 2,1% (n=5) des réponses valides. 4 personnes n'avaient pas répondu à la question, et n'ont pas été prises en compte dans le calcul des pourcentages valides.

5. Durée de prescription en cas de traitement par FQ

La modalité la plus fréquente est « **7 jours** » (n=111) soit 53,9% des données valides. 39 personnes n'ont pas répondu à cette question soit 15,9% de l'échantillon total. En deuxième position vient la durée « **10 jours** » (n=63) soit 30,6% des réponses valides. 9,2% (n=19) des répondants ont choisi la réponse « **5 jours** ». 6,3% (n=13) ont choisi la réponse « **14 jours** ».

6. Antibiothérapie de la PNA, cas d'une allergie à la pénicilline

La figure 9 décrit les réponses à la question de l'antibiothérapie d'une PNA simple, sans facteurs de gravité, documentée à une entérobactérie multisensible, en cas d'allergie à la pénicilline. Plusieurs réponses étaient considérées comme valables : « **ofloxacine** », « **ciprofloxacine** », « **céfixime** » et « **TMP-SMX** ». Ces 4 modalités ont réuni 76,2% (n=186) des réponses.

66,7% (n=163) avaient cité une FQ. Une personne n'a pas répondu à la question, le total de réponses valides était donc de 244.

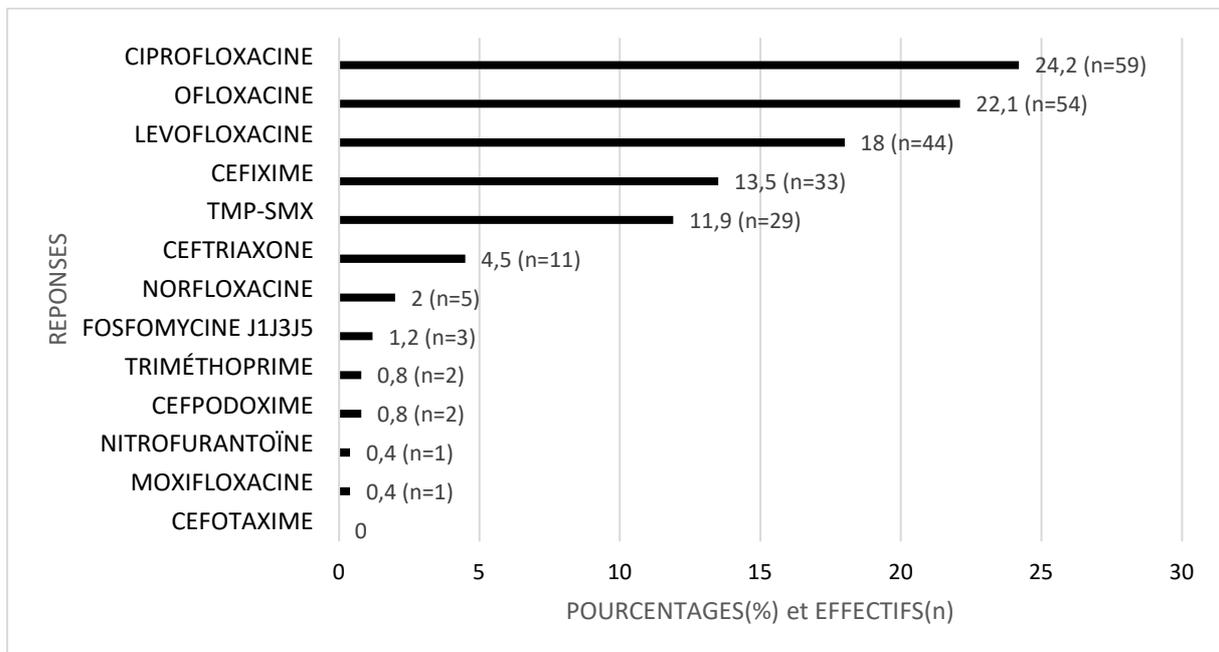


Figure 9 : Antibiothérapie d'une PNA documentée, cas d'une allergie à la pénicilline, réponses par ordre décroissant

E. Infection urinaire masculine

1. Traitement probabiliste

La figure 10 indique les résultats obtenus à la question de l'antibiothérapie probabiliste d'une infection urinaire masculine fébrile, sans signes de gravité, ni allergie. Les réponses valides étaient « **ceftriaxone** », « **ciprofloxacin** », « **lévofloxacin** » et « **céfotaxime** ». 66% (n=161) avaient répondu correctement.

L'ofloxacin se trouvait en troisième position (15,6%, n=38) derrière la ciprofloxacin (29,5%, n=72) et la lévofloxacin (25%, n=61). La ceftriaxone était moins prescrite (10,7%, n=26) que l'ofloxacin.

Le total des réponses valides pour cette question était de 244, une réponse était manquante.

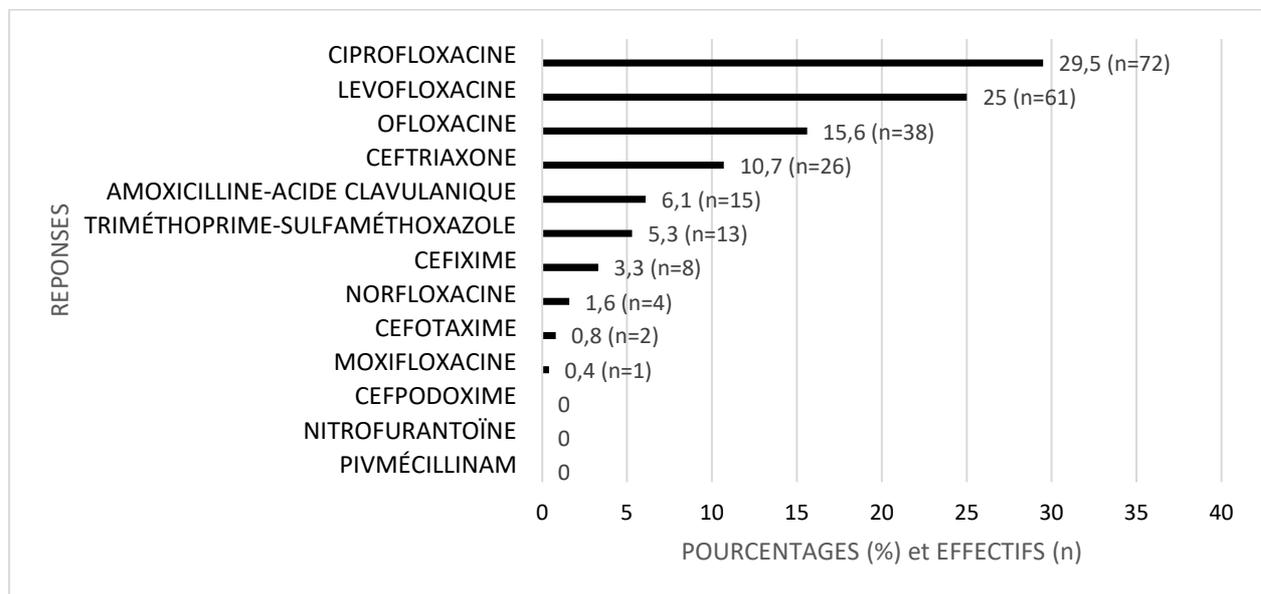


Figure 10 : Antibiothérapie probabiliste d'une infection urinaire masculine, classée par ordre décroissant

2. Antibiothérapie d'une infection urinaire masculine documentée à une enterobactérie multisensible

61,4% (n=145) des répondants ont choisi la modalité « ofloxacine ou ciprofloxacine ou lévofloxacine puis triméthoprine sulfaméthoxazole puis C3G ».

16,9% (n=40) des répondants ont choisi la modalité « C3G puis ofloxacine ou ciprofloxacine ou lévofloxacine puis TMP-SMX »

7,6% (n=18) des répondants ont choisi la modalité « TMP-SMX puis ofloxacine ou ciprofloxacine ou lévofloxacine puis C3G »

8,1% (n=19) ont répondu la modalité « céfixime puis ofloxacine ou ciprofloxacine ou lévofloxacine puis C3G »

5,9% (n=14) ont répondu la modalité « amoxicilline-acide clavulanique puis TMP-SMX puis ofloxacine ou ciprofloxacine ou lévofloxacine »

236 réponses ont été obtenues, 9 personnes sur 245 n'ont pas répondu (correspondant à 3,7% de l'échantillon total).

3. Durée de prescription en cas de traitement par FQ

58,7% (n=142) ont répondu prescrire une FQ pour **14 jours** dans le cas d'une infection urinaire masculine. 17,8% (n=43) ont déclaré prescrire une FQ pour une durée de **10 jours**. 12,8% (n=31) ont répondu la durée « **21 jours** » et 10,7% (n=26) ont choisi la réponse « **7 jours** ».

Le total des réponses valides était de 242, les données manquantes étaient de 3 soit 1,2% de l'échantillon total.

F. Précautions d'emploi des fluoroquinolones

1. Effets liés aux FQ

Les participants ont été interrogés sur les effets associés aux FQ selon eux. La question était à choix multiples. Les résultats sont exposés dans le tableau 6. A cette question on dénombrait une seule réponse manquante, soit un total de réponses valides de 244. L'effet le plus cité était la **tendinopathie**, qui a été choisi par 99,2% (n=242) des médecins suivi de la photosensibilisation, la contre-indication chez la femme allaitante, l'allongement du QT, les effets sur le système nerveux central, l'inconfort digestif, la diminution de la biodisponibilité en cas de prise d'antiacides, le risque d'anévrisme aortique et le risque d'hémolyse en cas de déficit en G6PD. Les effets qui n'étaient pas liés aux FQ (la contre-indication en cas d'insuffisance hépatique et l'exacerbation d'une insuffisance respiratoire) ont réuni respectivement 16,8% (n= 41) et 14,8% (n=36) des choix.

Réponses	Effectifs	Pourcentages (%)
Allongement du QT	104	42,6
Tendinopathie	242	99,2
Risque d'anévrisme/dissection aortique	38	15,6
Contre-indication femme allaitante	159	65,2
Inconfort digestif	50	20,5
Convulsions, confusion, somnolence	58	23,8
Photosensibilisation	182	74,6
Biodisponibilité diminuée si prise antiacides	46	18,9
Hémolyse si déficit en G6PD	36	14,8
Exacerbation d'une insuffisance respiratoire	7	2,9
Contre-indication si insuffisance hépatique	41	16,8
Total valides	244	100
Donnée manquante	1	

Tableau 6 : Effets liés aux FQ selon les participants

2. Modification de prescription des FQ selon le terrain

Réponses	Effectifs	Pourcentages (%)
Corticothérapie au long cours	81	33,3
Prise de FQ dans les 6 mois	173	71,2
Insuffisance rénale	124	51
Médicament allongeant le QT présent	106	43,6
Tendinopathie sous FQ	221	90,9
Sujet âgé	112	46,1
Grossesse	157	64,6
Allaitement	160	65,8
Insuffisance hépatique	55	22,6
Behçet, Ehlers Danlos, antécédent d'anévrisme	36	14,8
Patient épileptique	61	25,1
Total valides	243	
Données manquantes	2	

Tableau 7 : Terrain impactant la prescription de FQ

Par ordre décroissant, les particularités liées au terrain du patient qui modifiaient la prescription des FQ ont été la **tendinopathie sous FQ** pour 90,9% d'entre eux, puis la **prise de FQ dans les 6 mois** pour 71,2%, puis la **présence d'un allaitement** pour 65,8%, puis la **grossesse** pour 64,6% et **l'insuffisance rénale** pour 51%. Les modalités moins fréquentes étaient **l'âge** du patient cité par 46,1%, la présence d'un **médicament allongeant le QT** dans la thérapeutique du patient pour 43,6%, la présence d'une **corticothérapie au long cours** pour 33,3%. **L'épilepsie** avait impacté la prescription de 25,1% d'entre eux. 22,6% avaient déclaré être impactés par la présence d'une **insuffisance hépatique**. En dernier lieu 14,1% ont cité **l'antécédent d'anévrisme**.

3. Information du patient par rapport à la tendinopathie

43,9% (n=107) ont déclaré informer « **très souvent** » le patient du risque de tendinopathie, 27,5% (n=67) ont déclaré informer « **assez souvent** » le patient, 13,9% (n=34) ont déclaré informer « **occasionnellement** » le patient.

VIVIER Mathilde

11,9% (n=29) ont répondu informer « **rarement** » le patient et 2,9% (n=7) ont répondu ne « **jamais** » l'informer.

244 personnes ont répondu à cette question sur 245 participants.

4. Tendinopathie aux FQ dans la patientèle

78,4% (n=189) ont déclaré avoir déjà rencontré un cas de tendinopathie aux FQ dans leur pratique. 241 personnes sur 245 ont répondu à cette question.

5. Elimination rénale des FQ

La question posée était : « Parmi les FQ suivantes, quelle est celle qui est éliminée quasi exclusivement par le rein selon vous ? ». Parmi les 3 FQ proposées dans cette question, la **ciprofloxacine** a obtenu 20,8% (n=49) des réponses, l'**ofloxacine** a obtenu 23,7% (n=56) des réponses et la **lévofloxacine** a obtenu 24,6% (n=58) des réponses. La modalité « **aucune** » a regroupé 30,9% (n=73) des réponses. 236 personnes sur 245 ont répondu à cette question.

6. Pratique sportive et FQ

A la question « Demandez-vous au patient d'arrêter la pratique sportive lors de la prise d'une FQ ? », 14,3% (n=35) ont répondu « **pas du tout** », 23,8% (n=58) ont répondu « **plutôt non** », 25,4% (n=62) ont répondu « **cela dépend** », 23,8% (n=58) ont répondu « **plutôt oui** » et 12,7% (n=31) ont répondu « **tout à fait** ». Une personne n'a pas répondu à cette question. L'effectif de réponses valides était de 244.

G. ANALYSE BIVARIEE

1. Lien entre score de connaissance et âge

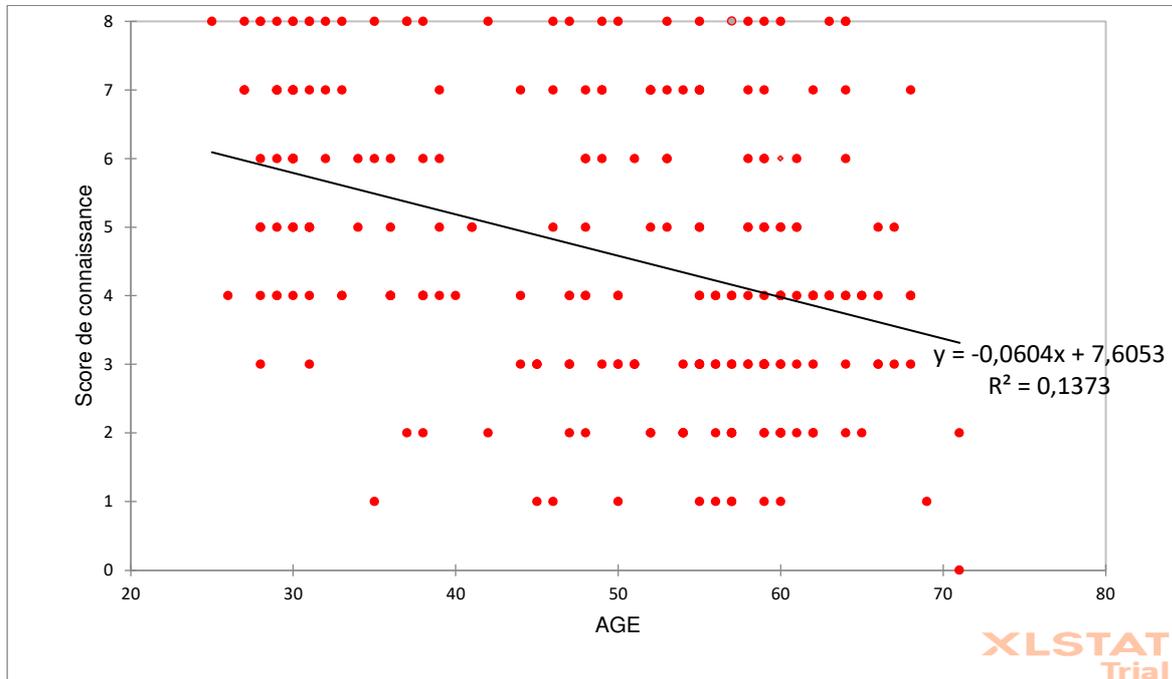


Figure 11 : Régression linéaire de la variable score de connaissance par rapport à l'âge

Une régression linéaire a été effectuée afin d'évaluer la dépendance entre la variable « score de connaissance » et la variable « âge des répondants ». Le test de Pearson, avec le coefficient de la droite de régression à -0,0604, était significatif ($p < 0,05$).

2. Lien entre score de connaissance et sexe

Un test T de Student a été réalisé pour la comparaison de la moyenne du score chez les hommes et chez les femmes. L'hypothèse nulle H_0 était l'absence de différence entre la moyenne du score chez les hommes qui était de 4,43 (IC95% entre 4,10 et 4,76) et la moyenne du score chez les femmes qui était de 4,98 (IC95% entre 4,57 et 5,39). Celle-ci a été rejetée au seuil de significativité de 5%, avec une valeur de p à 0,042.

Les femmes avaient une moyenne plus élevée que les hommes au questionnaire.

3. Lien entre score de connaissance et formation des répondants

Le score de connaissance chez les praticiens qui avaient une formation en infectiologie a été comparé à celui des praticiens non formés en infectiologie à l'aide d'un test de Mann Whitney. La moyenne des scores chez les praticiens qui avaient une formation en infectiologie était de 4,29 (IC95% entre 3,12 et 5,46) contre 4,65 (IC95% entre 4,39 et 4,92) chez les praticiens non formés en infectiologie. Le test n'est pas revenu significatif ($p = 0,524$, $p > 0,05$).

4. Lien entre score de connaissance et activité universitaire

La moyenne des scores chez les non universitaires était de 4,48 (IC95% entre 4,16 et 4,80). Elle était de 5,00 (IC95% entre 4,58 et 5,42) chez les praticiens avec une activité universitaire. Un test T de Student a été réalisé, le p était de 0,061 ($p > 0,05$). La différence des moyennes n'était pas significative.

5. Lien entre score de connaissance et mode d'exercice

Un lien a été recherché entre le score du questionnaire et le mode d'exercice des praticiens. Un test non paramétrique de Kruskal Wallis a été effectué. Le test était significatif ($p = 0,009$; $p < 0,05$).

Données	Libéral	Salarié	Mixte
Effectifs	219	10	15
Moyenne	5,52	5,40	6,07
IC95% moyenne	4,25-4,79	4,42-6,38	5,12-7,02
Ecart-type	2,055	1,578	1,870
Minimum	0	3	3
Quartile 1	3	4,75	4
Médiane	4	5	6
Quartile 3	6	6,5	8
Maximum	8	8	8

Tableau 8 : Score de connaissance en fonction du mode d'exercice

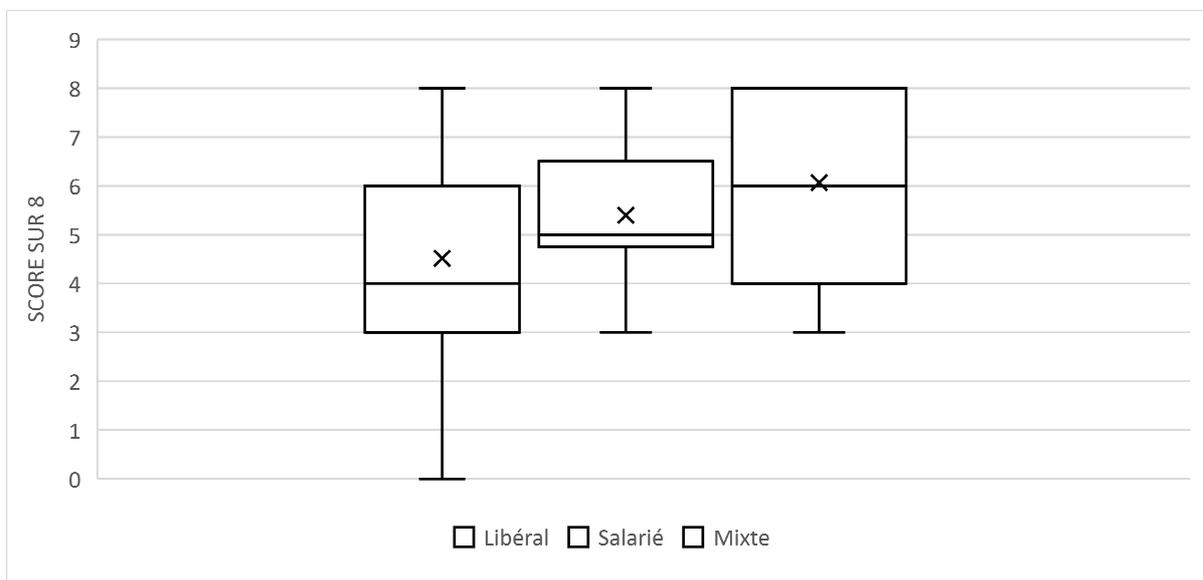


Figure 12 : Boîte à moustaches du score en fonction du mode d'exercice

6. Lien entre score de connaissance et structure de soin

Données	Cabinet seul	Cabinet en association	MSP	Autre
Effectifs	83	108	28	25
Moyenne	4,18	4,73	4,79	5,64
IC95% moyenne	3,73-4,63	4,35-5,11	4,02-5,56	4,94-6,34
Minimum	0	1	1	2
Quartile 1	3	3	3,25	4
Médiane	4	5	4	5
Quartile 3	6	6,75	7	7,5
Maximum	8	8	8	8

Tableau 9 : Score du questionnaire en fonction de la structure de soin

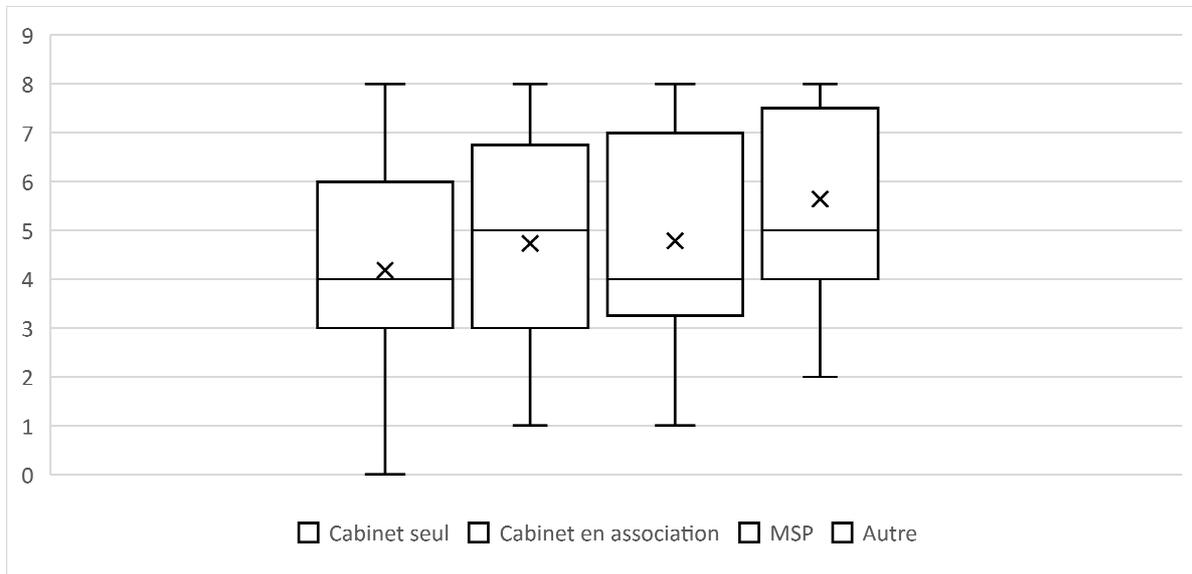


Figure 13 : Boîte à moustaches du score en fonction de la structure de soin

Un test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été réalisé pour déterminer si la différence entre les scores des différentes catégories était significative. Au risque alpha de 5%, la différence entre les 4 groupes était significative ($p=0,011$, $p<0,05$). Le type de structure de soin dont faisaient partie les participants modifiait le score obtenu.

7. Lien entre score de connaissance et source d'information pour les infections urinaires

Le score moyen obtenu par ceux qui ont choisi Antibioclic comme source d'information était de 5,21 (IC95% entre 4,90 et 5,52) alors que le score moyen obtenu par ceux qui ont choisi une autre source d'information était de 3,58 (IC95% entre 3,21 et 3,96). La différence était significative selon le test T de Student ($p < 0,05$).

8. Lien entre âge et utilisation d'Antibioclic

Dans notre échantillon, l'âge moyen de ceux qui ont déclaré utiliser Antibioclic était de 45,99 ans (IC95% entre 44,03 et 47,96) contre 54,23 ans (IC95% entre 51,96 et 56,50) pour ceux qui ont déclaré utiliser une autre source. La différence était significative ($p < 0,05$) selon le test T de Student.

9. Lien entre score de connaissance et sentiment d'être à l'aise avec les infections urinaires

Le score moyen de ceux qui ont déclaré être « tout à fait » à l'aise ou « plutôt » à l'aise avec la prise en charge était de 4,70 (IC95% entre 4,38 et 5,03) contre 4,59 (IC95% entre 4,16 et 5,01) pour ceux qui ont répondu ne pas « du tout » être à l'aise, ou « plutôt non » ou « cela dépend ». La différence n'était pas significative, $p = 0,669$ ($p > 0,05$) selon le test T de Student.

V. DISCUSSION

A. Justification de l'étude

Pour répondre à l'objectif principal et secondaire de l'étude, nous avons choisi une étude par questionnaires auto-administrés, nous permettant d'obtenir un score de connaissance sur 8 et des données sur l'utilisation des FQ par les praticiens.

B. Forces et biais de l'étude

L'échantillonnage n'est pas réalisé de manière aléatoire, il existe un **biais de sélection**. La réponse au questionnaire nécessite un accès à une connexion internet et une informatisation. Cependant, selon le Code de la sécurité sociale - Article L161-35, les professionnels de santé doivent télétransmettre les feuilles de soin de manière dématérialisée ce qui suppose une informatisation importante des cabinets en 2020.(48) De plus, les personnes qui ont répondu au questionnaire ont pu être plus intéressées par le sujet et ne représenteraient pas la population générale. La représentativité de l'étude a donc pu être impactée.

L'enquête est déclarative et non factuelle : le professionnel indique la pratique qu'il pense avoir, qui peut être différente de celle en situation réelle.

Le filtre du questionnaire implique un **biais de méthode** : les réponses dépendent de la clarté de la rédaction du questionnaire. Pour l'évaluer, une question demandant si l'ensemble des questions posées étaient clairement énoncées aurait pu être ajoutée au questionnaire.

Le référentiel utilisé était les recommandations de pratique éditées par la SPILF en 2017.(49)

VIVIER Mathilde

L'étude intervenait à distance de la publication des recommandations. Elle reflétait donc leur effet à long terme sur la pratique.

Le recueil des données a été fait de manière automatisée par le logiciel Sphinx, limitant ainsi **le biais de mesure** et le risque d'erreur à la collecte des données. Il a également permis l'anonymat.

Le choix du questionnaire a permis une intervention rapide sur la population étudiée. La réponse des praticiens a été facilitée par un questionnaire en ligne, limitant la perte potentielle de participants avec un retour par courrier. Les personnes qui ont répondu ont pu choisir le moment opportun.

C. Réponse à la question posée

L'utilisation d'un score a été choisi pour répondre à la question : « **les praticiens suivent-ils les recommandations actuelles de l'antibiothérapie des infections urinaires ?** ».

Ce score prend en compte une partie des recommandations, il s'intéresse aux infections urinaires telles que la cystite à risque de complications, la PNA et l'IUM, à l'exclusion de la cystite simple, de la cystite gravidique, de la colonisation urinaire et des infections liées aux soins. Seules ont été traitées les infections à germe multisensible dans ce travail. Les infections urinaires relevant d'une hospitalisation ont également été exclues.

Ce score est donc le reflet de la prise en charge des infections urinaires non graves de l'adulte en médecine ambulatoire.

A noter que ce score n'est pas reproductible, car dépendant de la formulation des questions.

L'objectif secondaire était de mieux comprendre l'attitude des praticiens vis-à-vis de la prescription de FQ et d'évaluer les connaissances des effets secondaires de cette classe. La place des FQ pour chaque type d'infections urinaires a été analysée. De plus, des questions spécifiques aux FQ ont été posées en fin de questionnaire permettant de répondre à l'objectif secondaire. Les conséquences sur la pratique clinique (information du patient, impact sur la prescription) ont été étudiées.

D. Interprétation des résultats

1. Description de l'échantillon

L'**âge** médian était de 52 ans (moyenne 48,8 ans). Dans les Hauts de France, l'âge moyen est de 50,1 ans en 2018 selon l'Atlas de démographie du Conseil National de l'Ordre des Médecins.

Les **hommes** représentaient 61,1% de la population étudiée et les **femmes** 38,9%. Dans les Hauts-de-France, la proportion de femmes généralistes libérales est de 33,6%. En France, 48,2% sont des femmes en 2018 chez les médecins généralistes. La répartition observée dans la population étudiée est comparable à la population cible.(50)

Le nombre de médecins généralistes libéraux dans les Hauts de France est de 5192 selon les données de 2019. La totalité des médecins généralistes recensés est de 9006 dans les Hauts-de-France selon les données de santé publique.(51) (52)

Notre échantillon comptait 245 médecins. L'erreur estimée en fonction de la taille de la population cible et de la taille de l'échantillon est de 6,2%. Une erreur à 5% supposait un échantillon de 369 personnes.

VIVIER Mathilde

Le questionnaire était en accès libre, il n'a donc pas été possible de connaître le taux de réponse, ceci est à prendre en compte dans l'interprétation des données. Le taux de réponse à des questionnaires en ligne est habituellement proche de 10%.(53) (54)

Dans les Hauts-de-France, **le mode d'exercice** était à 59,6% libéral, 33,8% salarié et 6,5% mixte en 2015.(55) (56) Dans notre échantillon, la répartition était plutôt en faveur des médecins libéraux (89,8%). La proportion du salariat et de l'activité mixte était plus restreinte (4,1 et 6,1% respectivement). L'hypothèse est que les adresses personnelles dont nous disposions étaient plus souvent liées à des cabinets de ville. Les médecins ayant une activité salariée auraient plutôt une adresse professionnelle dédiée.

Parmi les praticiens ayant une **formation en infectiologie** en France, 11% avaient une formation initiale en médecine générale, 55% en médecine interne et 13% en santé publique.(57) Notre échantillon a relevé une formation en infectiologie chez 4,8% des participants. Les Diplômes d'Etudes Spécialisées Complémentaires (DESC) de type I (qualifiants) ont disparu au profit des Formations Spécialisées transversales depuis les Epreuves Classantes Nationales de 2017.(58)

Concernant **l'activité universitaire des praticiens**, elle a augmenté en France. On compte au 1^{er} janvier 2019 plus de 10000 maîtres de stage sur le territoire français (+13,7% par rapport à 2018). Environ un tiers des participants à notre étude avait une activité universitaire.(59) 460 maîtres de stage étaient recensés en 2018 dans les Hauts-de-France selon un rapport de l'Agence Régionale de Santé, soit environ 10% des généralistes libéraux.(60)

Concernant **la structure de soin**, en mai 2019, un rapport de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) rapportait

que 61% des médecins généralistes exerçaient en groupe, avec une variation selon l'âge « 81 % des moins de 50 ans sont dans ce cas, contre 57 % pour les 50-59 ans et 44 % pour les 60 ans ou plus. D'autre part, quelle que soit la tranche d'âge considérée, les femmes travaillent plus souvent en groupe que les hommes ». (61) La population de notre échantillon travaillait en association pour environ la moitié d'entre eux, ce qui se rapproche du constat de la DREES.

Dans un travail qui portait sur les **sources d'informations** internet des médecins présenté au Congrès de Médecine Générale en 2013, on retrouvait le site de la HAS en première position, suivi du CRAT puis du site Antibioclic.(62) En ce qui concerne les infections urinaires, notre étude a montré une nette préférence pour le site Antibioclic face aux autres sources d'information. Dans le domaine de la pathologie infectieuse, on confirme ici l'attrait pour le site Antibioclic.

2. Critère de jugement principal : le score de connaissance

Un score sur 8 a été choisi pour évaluer l'antibiothérapie des infections urinaires en ville. Ce score est basé sur des questions fermées sur le thème de la cystite à risque de complications, de la PNA, de l'IUM, en traitement probabiliste et documenté. Le choix de l'antibiothérapie en cas d'allergie à la pénicilline était demandé pour la cystite à risque de complications et la PNA simple.

L'amplitude est de 8, en faveur d'un score discriminant. Les résultats sont variables. Nous avons essayé de préciser de quelle manière les scores dépendent du type de population par des analyses bivariées.

3. Analyse bivariée du score de connaissance par rapport aux variables explicatives

Un lien significatif a été établi entre **l'âge des répondants et le score au**

questionnaire : plus l'âge avançait, plus le score tendait à baisser.

On peut émettre l'hypothèse suivante : la source d'information préférée pour les infections urinaires dans notre étude est Antibioclic, or son utilisation dépend de l'aisance avec l'outil informatique. Les médecins seraient moins enclins à utiliser ce type de source avec l'âge. Celle-ci s'avère pourtant être facile d'accès en consultation, et peut améliorer les habitudes de prescription. Les médecins qui utilisaient Antibioclic dans notre étude étaient plus jeunes.

Une autre hypothèse est que les recommandations étant évolutives au fil des années, le risque de confusion vis-à-vis des pratiques pourrait augmenter. En effet, il est plus facile de s'y retrouver lorsque l'on a connu un seul type de recommandations, qu'après plusieurs modifications. On note également que certains antibiotiques mis en avant dans les recommandations, sont d'introduction récente (exemple du remboursement par l'assurance maladie du triméthopime sous la spécialité DELPRIM® depuis 2016), et seraient donc moins connus dans une population de médecins plus âgés.(63)

Nous avons observé un lien significatif également entre le sexe des répondants et le score du questionnaire, celui-ci était plus élevé chez les femmes. Ce résultat est à nuancer car la proportion de femmes chez les médecins généralistes tend à augmenter, il y aurait donc plus de femmes jeunes. Dans notre étude, l'âge des femmes est inférieur à celui des hommes.

Le fait d'avoir une activité mixte, à la fois libérale et salariée, était lié significativement au fait d'obtenir un meilleur score. Il serait intéressant de savoir quel type d'activité salariée les répondants avaient, en hospitalier, en EHPAD, afin de mieux comprendre ces résultats.

Il paraît étonnant que les praticiens possédant une compétence

supplémentaire en infectiologie n'obtiennent pas de meilleur score de manière significative, ceci peut être dû à un manque de puissance de l'étude. Là aussi, le type de formation (DESC, DU) n'a pas été recensé par ce questionnaire.

Le score apparaît plus élevé chez les praticiens exerçant en association ou dans une Maison de Santé Pluridisciplinaire. On peut émettre l'hypothèse d'un meilleur brassage de connaissances dans ce contexte, du fait d'interactions plus nombreuses avec des collègues.

4. Interprétation des réponses aux questions

a) Antibiothérapie probabiliste de la cystite à risque de complications

Près de la moitié des participants a répondu correctement à la question de l'antibiothérapie de la cystite à risque de complications. Le pivmécillinam représente un quart des réponses (25% à lui seul), seulement cette molécule n'apparaît pas dans les recommandations en vigueur dans cette indication. Son taux de sensibilité à *E.coli* est de 91,3%. Il est inférieur à celui de la nitrofurantoïne et de la fosfomycine (respectivement de 98,6% et 99,1% en 2017), ce qui leur donne l'avantage.(5) La part de médecins ayant choisi une FQ en probabiliste est de 7,3%. Le céfixime et les FQ étaient présentes dans des recommandations antérieures dans la stratégie thérapeutique, et ce jusqu'en 2015. Le taux de prescription du céfixime dans notre étude était de 9,4%. Ces molécules ont été écartées des recommandations actuelles du fait d'un plus fort impact sur l'écologie bactérienne.(64) Plus d'un praticien sur 10 a choisi l'amoxicilline pour prendre en charge la cystite à risque de complications en probabiliste. Or l'amoxicilline affiche un taux de résistance à *E.coli* de l'ordre de 44,7% d'après un rapport de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques.(5)

L'antibiothérapie de la cystite à risque de complications doit être, autant que

possible, documentée d'emblée. La réalisation d'un ECBU dans cette indication est recommandée de manière systématique, selon les recommandations actualisées de 2017.(65) La question de l'antibiothérapie probabiliste a cependant été abordée, car les études montrent que les médecins généralistes y ont recours dans la cystite à risque de complications, le plus souvent par peur d'une aggravation clinique. (66)

b) Antibiothérapie de la cystite à risque de complications, à germe multisensible documenté

Un peu moins de la moitié des participants a utilisé l'amoxicilline en première intention dans le cas d'une cystite à risque de complications. La question précisait bien l'absence d'allergie ou de contre-indications aux traitements proposés dans la liste. L'amoxicilline, comme énoncé plus haut, n'a pas sa place dans le traitement probabiliste d'une infection urinaire. On voit ici un manque d'utilisation de cette bétalactamine dans le traitement documenté alors qu'elle a toute sa place dans cette indication. A l'opposé des FQ, des céphalosporines orales de troisième génération injectables et de l'amoxicilline-acide clavulanique, l'amoxicilline a un spectre étroit. Les antibiotiques dits « critiques » que l'on cherche à éviter, représentaient 16% des prescriptions dans cette question.(6) Les résultats montrent que 20,2% des répondants se sont orientés vers le pivmécillinam dans cette question. Il apparaît en deuxième intention dans les recommandations dans la cystite à risque de complications, ce choix ne semble pas trop impactant sur l'écologie bactérienne, de même que la nitrofurantoïne et la fosfomycine. On note qu'aucun médecin n'a choisi le triméthoprime ici, il occupe le choix de cinquième niveau au niveau des recommandations.

c) Antibiothérapie de la cystite à risque de complications, en cas d'allergie à la pénicilline.

Le choix des praticiens a été en grande partie tourné vers la nitrofurantoïne à juste titre. La répartition des réponses est plus dispersée dans cette question. Le taux de réponse est sensiblement équivalent pour le triméthoprime sulfaméthoxazole, le céfixime, la fosfomycine monodose et la ciprofloxacine. La fosfomycine trométamol en 3 doses regroupe 9% des réponses. Le triméthoprime est peu choisi (moins de 1%) comparativement au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Pourtant les études montrent que le triméthoprime non associé au sulfamide, présente plusieurs avantages. Une étude en double aveugle a montré que l'efficacité du triméthoprime seul versus TMP-SMX était comparable lors d'un traitement de 7 jours.(67) Une autre étude, évaluant un traitement de 5 jours, a montré une efficacité comparable des 2 traitements.(68) Le risque de réaction cutanée grave est également diminué avec le triméthoprime seul.(63) On note que la ciprofloxacine a été mentionné pour 10,7% des participants. Bien qu'efficace dans cette indication, d'autres choix présentés étaient plus appropriés. Même en cas d'allergie, l'épargne des FQ, est souhaitable.

d) Aisance des praticiens lors de la prescription des infections urinaires à germe multisensible

Seul un dixième des répondants a déclaré être « tout à fait » à l'aise avec l'antibiothérapie des infections urinaires à germe multisensible. Le recours à un site d'aide à la prescription tel qu'Antibiocllic permet certainement de conforter les praticiens dans leur choix, lors de la consultation. Cette question était posée à la suite de la question du traitement dans le cas de l'allergie à la pénicilline. Ceci a pu influencer les réponses.

e) Antibiothérapie de la PNA en probabiliste

Les 3 propositions les plus citées sont la ciprofloxacine, la ceftriaxone et la lévofloxacine. Ces réponses étaient associées à une réponse correcte dans la réalisation du score de connaissance. Les prescriptions sont donc globalement adaptées à la situation clinique. Bien que la question ne mentionnait pas de signes de gravité, la ceftriaxone a été choisie par plus d'un praticien sur cinq. Il est probable que certains utilisent la ceftriaxone par voie sous-cutanée. Cependant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la ceftriaxone par voie sous-cutanée a pris fin en 2014 et les données pharmacocinétiques manquent pour cette voie d'administration.(69) Le céfotaxime a été moins choisi, probablement en raison d'une nécessité de prescription hospitalière. Les antibiotiques à ne pas utiliser dans une infection urinaire parenchymateuse en raison d'une moins bonne diffusion (pivmécillinam, nitrofurantoïne, norfloxacine) ont été peu choisis, à juste titre.(70) L'amoxicilline-acide clavulanique a un taux de résistance à *E.coli* de 24,63%, ce qui l'exclut des traitements de choix en probabiliste.(5) Il est malgré tout choisi pour 11,9% des répondants. L'ofloxacine est moins utilisée par les praticiens que la ciprofloxacine ou la lévofloxacine, 8% la prescrivaient encore en probabiliste or son taux de résistance à *E.coli* (supérieur à 10%) est trop élevé pour permettre une utilisation non documentée.(64) Utiliser l'amoxicilline dans ce cas clinique comme l'ont fait 8,36% des participants, est associé à un risque d'échec non négligeable (cf. plus haut, résistances élevées d'*E.coli* à l'amoxicilline).

Le choix thérapeutique dans le cas d'une PNA était plutôt motivé par la qualité de la diffusion urinaire de l'antibiotique que par le taux de résistance d'*E.coli* à celui-ci (moins de 10% avait donné cette raison pour expliquer leur choix) ce qui explique en partie les résultats observés.

f) Antibiothérapie documentée de la PNA, cas d'un germe multisensible

Dans ce cas de figure, le traitement attendu était l'amoxicilline, afin de préserver les molécules pourvoyeuses d'antibiorésistance. 53,9% l'avaient plébiscité dans notre étude. Des données encourageantes à ce sujet avaient montré une augmentation des prescriptions d'amoxicilline, d'après un suivi des prescriptions proposé par l'assurance maladie (aux dépens des FQ dont la consommation régressait).(71) En parallèle, la prescription de molécules responsables d'un fort impact sur l'écologie bactérienne comme l'amoxicilline-acide clavulanique, le céfixime et les FQ est toujours présente, ce qui est dommageable.

g) Antibiothérapie de la PNA, cas d'une allergie à la pénicilline

En cas d'allergie à la pénicilline, les praticiens interrogés avaient choisi la ciprofloxacine en priorité puis les autres FQ, suivies du céfixime et du TMP-SMX. 4,5% avaient proposé une antibiothérapie par ceftriaxone malgré le contexte allergique.

On estime la fréquence des allergies croisées entre pénicilline et céphalosporines à 1%. L'allergie croisée serait plutôt due aux similitudes dans les chaînes latérales plutôt qu'au noyau commun bêta-lactame. La fréquence des histoires d'allergie à la pénicilline serait de 10% dans les dossiers médicaux. Parmi ces 10%, un dixième aurait une allergie confirmée. En cas d'allergie très sévère (Stevens Johnson, DRESS Syndrome, Œdème de Quincke, choc anaphylactique), un changement de classe est nécessaire. La prise de céphalosporines est envisageable dans certains cas d'histoire floue d'allergie ou de réactions non sévères. Ainsi la ceftriaxone et le céfotaxime pourraient être prescrits, car ils ont une structure physicochimique différente des pénicillines. Les québécois ont réalisé un « outil d'aide à la décision en cas d'allergie à la pénicilline » qui résume bien les

différentes possibilités, et précise l'interrogatoire à mener par le clinicien.(72) (73)
(74)

h) Antibiothérapie probabiliste des IUM

La majorité des participants avait fait le bon choix pour l'antibiothérapie de l'IUM (65,2%). La ceftriaxone avait été moins choisie que les FQ, la voie d'administration a pu en être la raison.

Les remarques sur cette question portent sur le choix de l'ofloxacine pour 15,6% des répondants, associé à un risque d'échec du fait de sa résistance à *E.coli*, de même que pour l'amoxicilline-acide clavulanique. Le TMP-SMX était à peu près autant choisi que l'amoxicilline-acide clavulanique, tous deux affichent plus de 20% de résistance à *E.coli* (respectivement 23 et 24,6%) selon le rapport de l'Observatoire National de l'Epidémiologie des Résistances Bactériennes aux Antibiotiques de 2017. Ce choix en probabiliste est risqué pour la prise en charge d'une IUM.(5)

i) Antibiothérapie documentée à un germe multisensible dans l'IUM

Ici aussi une bonne partie des médecins ont répondu correctement à la question, en privilégiant les FQ, puis TMP-SMX puis C3G injectable (cefotaxime, ceftriaxone). Ceci laisse penser que les praticiens apprécient les FQ pour leur bonne diffusion prostatique. Moins de 1 praticien sur 5 a préféré mettre la priorité sur les C3G injectables.

j) Durée de l'antibiothérapie

Concernant la durée de prescription des FQ, la majorité avait répondu 7 jours pour le traitement d'une PNA et 14 jours pour le traitement de l'IUM, conformément aux recommandations actuelles. Dans les deux cas, les réponses incorrectes étaient plutôt liées à un allongement de la durée de prescription, alors que la durée minimale

devrait être privilégiée, afin de limiter l'antibiorésistance. Dans le cas de la PNA, une étude prospective en double aveugle, avec groupe contrôle basée sur la prise de ciprofloxacine de 7 jours versus 14 jours a montré une non infériorité d'une prise plus courte.(75)

k) Précautions d'emploi des FQ

L'effet secondaire le mieux connu était le risque de tendinopathie, mentionné par la quasi-totalité des participants. C'est également ce qui impactait le plus dans la prescription d'une FQ. Environ deux tiers des participants prenaient garde à la prescription de FQ dans les 6 mois qui précédaient. Environ la moitié avait déclaré prendre des précautions par rapport à la grossesse ou l'allaitement. L'impact de l'insuffisance rénale sur la prescription a été mentionné pour un praticien sur deux. Les critères qui influençaient moins la prescription étaient les antécédents d'épilepsie, les maladies du collagène ou les antécédents d'anévrisme, et la présence d'une corticothérapie au long cours. Un peu moins d'un médecin sur deux prenait en compte l'âge ou la présence d'un médicament allongeant du QT.

La connaissance des effets digestifs des FQ qui sont pourtant les effets les plus fréquents, sont moins cités, comparativement à la photosensibilisation qui était très bien connue.

Plus de deux tiers des médecins ont déclaré informer le patient d'un risque de tendinopathie. Il est conseillé d'informer les patients sur les signes d'alerte devant faire arrêter le traitement (tels qu'une douleur ou une inflammation tendineuse).(76)

189 médecins sur 241 avaient déjà rencontré un cas de tendinopathie aux FQ dans leur patientèle, soit plus des deux tiers. La question de la pharmacovigilance se pose suite aux résultats de cette question. Les suspicions cliniques de tendinopathie aux FQ ont-elles été déclarées à la pharmacovigilance ?

En France, ce sont les Centres Régionaux de Pharmacovigilance qui recueillent les suspicions d'effets indésirables. Au niveau européen, l'organisation se fait autour de l'Eudravigilance qui établit des rapports concernant les différents médicaments, et l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Si l'on prend l'exemple de la lévofloxacine, 34896 suspicions d'effets indésirables ont été répertoriés, à 79,3% par les professionnels de santé. Les effets musculosquelettiques représentaient 7591 cas. Pour la ciprofloxacine, ce sont 29274 cas déclarés de suspicion d'effets indésirables. Même si la déclaration des effets est possible pour les patients, ce sont les professionnels qui sont à l'origine de la plus grande partie des déclarations.(77)

A la question de l'arrêt du sport lors d'une prise de FQ, les réponses ont été dispersées. Ceci peut caractériser l'incertitude par rapport à la nécessité d'arrêter le sport. Un arrêt du sport est recommandé durant la durée du traitement par FQ et même au-delà (3 semaines). Les lésions tendineuses peuvent en effet apparaître à distance de la prescription inaugurale, ou précocement à partir de 48 heures.(26)

Prendre des précautions vis-à-vis d'une insuffisance rénale permettrait de réduire les effets délétères des FQ. Celle-ci est un facteur de risque de tendinopathie. Le risque d'allongement du QT est augmenté en cas d'insuffisance rénale. La lévofloxacine est la molécule qui a une élimination quasi exclusivement rénale, c'est elle aussi qui est le plus à risque d'allongement du QT comparativement à l'ofloxacine et la ciprofloxacine.(32)

L'insuffisance rénale avait impacté la prescription d'environ un médecin sur deux. Cependant, presque un tiers a déclaré qu'aucune FQ n'était éliminée en quasi-totalité par le rein (cas de la lévofloxacine). Dans les données épidémiologiques actuelles, on estime que plus de 10% de la population française aurait une protéinurie supérieure à 0,5g/l ou un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60

ml/min.(78) Trois millions de personnes seraient concernées par la maladie rénale en France, dont une part importante de patients asymptomatiques. Sa prévalence augmente avec l'âge.(79)

5. Prospectives, applications pratiques

L'enjeu de notre étude était de relever les points forts et points faibles des prescriptions. De manière globale, le score de connaissance est satisfaisant. Des points perfectibles ont été relevés. L'utilisation de l'amoxicilline dans le cas d'une cystite ou PNA à germe sensible pourrait être encore plus marquée lors d'un traitement documenté. Certaines molécules utilisées en probabiliste par les médecins généralistes avaient un taux de résistance lié à plus fort risque d'échec thérapeutique. Ainsi l'ofloxacine, le TMP-SMX, l'amoxicilline-acide clavulanique devraient être délaissées au profit d'autres molécules telles que la ciprofloxacine ou la lévofloxacine, dans le traitement de la PNA ou de l'IUM. Notons que le céfixime devrait être utilisé en documenté uniquement. Le schéma thérapeutique en trois doses espacées de 48h de fosfomycine était peu utilisé dans notre étude. Rappelons que ce schéma n'a pas d'AMM mais qu'il est proposé dans les choix alternatifs du traitement d'une cystite à risque de complications. En ce qui concerne le pivmecillinam, les praticiens semblent l'apprécier.

Les recommandations, relayées aisément par le site Antibioclic plébiscité par les praticiens, sont un solide appui pour nos prescriptions, eu égard à la problématique de l'antibiorésistance. Grâce à ce type de sites, l'accès aux recommandations de bonne pratique est facilité, ce qui pourrait aider dans la lutte contre l'antibiorésistance en ambulatoire. Les acteurs du milieu hospitalier, institutionnel, du milieu vétérinaire et du traitement des eaux ont également un rôle à jouer.

La difficulté pour le praticien est d'évaluer quel est le meilleur traitement possible, compte tenu du terrain du patient, des interactions médicamenteuses, de ses allergies éventuelles, de l'observance et de la tolérance prévisible du traitement tout en gardant en tête l'aspect d'écologie bactérienne. Cette étude a abordé des cas d'infections urinaires à germe multisensible, qui laissent plusieurs options au prescripteur, à la différence des infections à germe multirésistant, pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est plus réduit, et pour lesquelles le recours à une antibiothérapie à large spectre est plus fréquent. L'avantage des recommandations est qu'elles fournissent au praticien une synthèse des choix possibles, avec le moindre impact au niveau collectif, qu'il serait dommage de ne pas utiliser dans le contexte d'infections à germe multisensible.

La réévaluation du traitement probabiliste des infections du tractus urinaire est en partie sous-réalisée pour des raisons logistiques d'après certains auteurs.(80) Une étude prospective multicentrique analysant des ECBU provenant de différents laboratoires ainsi que les thérapeutiques qui en découlent en médecine libérale avait montré un défaut de réévaluation des traitements, alors que des choix alternatifs étaient possibles.(81) Une réduction du délai d'obtention de l'antibiogramme permettrait de différer le traitement d'une infection urinaire à risque de complications. En effet, différer le traitement de quelques heures dans l'attente des résultats serait bien plus aisé que de le différer de plusieurs jours. Il est question de méthodes innovantes qui voient le jour (méthodes faisant intervenir les nano/microtechnologies et les microfluides) et qui permettraient un rendu d'antibiogramme en quelques heures. Ceci pourrait augmenter la pertinence de nos prescriptions.(82) (83) (84)

Afin de favoriser l'utilisation en priorité des antibiotiques à spectre étroit dans l'infection urinaire, les laboratoires d'analyses médicales peuvent proposer un rendu

partiel de l'antibiogramme, sur la base du volontariat. L'utilisation de l'antibiogramme ciblé a donné de bons résultats sur l'amélioration des pratiques. La présentation d'un nombre réduit d'antibiotiques présents sur l'antibiogramme d'un *E.coli* suppose la communication d'informations précises au biologiste sur les antécédents du patient et le type d'infection (infection simple ou à risque de complications, grossesse en cours, infection récidivante). Son utilisation est encore peu répandue en France, mais se met en place petit à petit et pourrait être un levier d'action intéressant dans la lutte contre l'antibiorésistance.(70) (85)

La communication aux médecins généralistes des taux de résistance d'*E.coli* à certains antibiotiques, sous la forme d'un bulletin épidémiologique, pourrait améliorer la compréhension et l'adhérence aux recommandations.

La piste de la meilleure identification des patients allergiques à la pénicilline est aussi à envisager : prouver ou réfuter l'hypothèse de l'allergie pourrait permettre d'utiliser un spectre plus étroit. Une étude sur le pivmecillinam et l'allergie à la pénicilline retrouvait peu de réactions croisées, il pourrait donc être utilisé dans l'allergie à la pénicilline mais trop peu de données existent .(86) Dans le cas de l'allergie à la pénicilline, le dosage des IgE spécifiques n'est pas recommandé, le dépistage de l'allergie se fait par des tests cutanés et dépendent du type de réaction qui a été observée. On différenciera les prick-test (utiles pour aider au diagnostic d'allergie immédiate) et intradermoréactions (réaction immédiate et non immédiate) des patch-tests (diagnostic des allergies retardées de type IV selon la classification de Gell et Coombs). Parfois une réintroduction en milieu hospitalier est nécessaire.(25) (87) (72)

Des protocoles de coopération entre infirmiers diplômés d'Etat, pharmaciens d'officine et médecins ont été publiés au Journal Officiel le 8 mars 2020 pour la

délégation du traitement des cystites. Ils entrent dans un cadre précis, limité aux cystites des femmes de 16 à 65 ans. Les intervenants doivent avoir un accès commun à un logiciel informatique. Les protocoles ne seront réalisables qu'après une formation dédiée. Les conditions d'applications apparaissent réduites à ce jour.(88)

Une étude menée sur 400 patients en médecine générale en 2013 avait rapporté que 60% des participants estimaient avoir reçu une information suffisante sur les effets indésirables des traitements, 92% des patients ne savaient pas qu'ils pouvaient déclarer eux-mêmes des effets indésirables.(89) Les professionnels de santé sont au premier plan dans la déclaration des effets indésirables. Une meilleure déclaration de ceux-ci pourrait améliorer la sécurité du patient, en mettant en place des stratégies de prévention des risques (limitation de l'exposition solaire en cas de phototoxicité, arrêt de la pratique sportive et respect des contre-indications lors d'une prise de FQ).

En conclusion, l'application des recommandations sur les infections urinaires communautaires est assez bonne, à distance de leur publication. Certains points mériteraient toutefois d'être améliorés. Il s'agit de la désescalade thérapeutique, mais également de la prise en compte du taux de résistance d'*E.coli* aux antibiotiques lors d'un traitement probabiliste. Il serait intéressant de proposer une étude afin de déterminer si l'antibiothérapie réellement prescrite diffère de l'antibiothérapie déclarée par les médecins généralistes.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Santé Publique France, ANSM. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles.
2. ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016.
3. Carriau P, Fize C. Contacts presse de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie. 2018;21.
4. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur:
https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.nb_pres_j01m&s=2018&selcodgeo=32&t=a02&view=map1
5. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : rapport d'activité 2017 / Annual Report 2017. www.onerba.org.
6. ANSM. Liste des antibiotiques critiques.Actualisation 2015.
8. Résumé de l'audience publique de l'EMA sur les antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones.
8. ANSM.Lettre aux professionnels de santé.Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée:risque d'effets indésirables invalidants,durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation.Avril 2019.
9. ANSM. Lettre aux professionnels de santé.Octobre 2018.Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée: risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique.
10. Infections urinaires de l'adulte PILLY.
11. Malmartel A, Ghasarossian C. Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. mars 2016;35(3):447-51.
12. Collège des maladies infectieuses microbiologie-parasitologie-mycologie 1ère Journée de Formation sur les anti-infectieux Monastir, 28 -11-2008 [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur:
https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/fluroquinolones.pdf
13. SFPT C. Pharmacologie des anti-infectieux. Elsevier Masson; 2018.
14. Novelli A, Rosi E. Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. J Chemother. 22 déc 2017;29(sup1):10-8.

15. Résumé des caractéristiques du produit - CIPROFLOXACINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67706265&typedoc=R>
16. Quinolones [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
17. CMIT. Quinolones. In: EPILLY. Vivactis Plus Ed; 2012. p. 57-9.
18. Quinolones [Internet]. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
19. Allergies et effets indésirables dus aux fluoroquinolones - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-469/Allergies-et-effets-indesirables-dus-aux-fluoroquinolones>
20. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone Use and Clostridium difficile–Associated Diarrhea. Emerg Infect Dis. juin 2003;9(6):730-3.
21. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone antibiotics. MedChemComm. 28 juin 2019;10(10):1719-39.
22. Brem R, Guven M, Karran P. Oxidatively-generated damage to DNA and proteins mediated by photosensitized UVA. Free Radic Biol Med. juin 2017;107:101-9.
23. Peacock M, Brem R, Macpherson P, Karran P. DNA repair inhibition by UVA photoactivated fluoroquinolones and vemurafenib. Nucleic Acids Res. 16 déc 2014;42(22):13714-22.
24. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Manapajon A, Dhana N, Jongjarearnprasert K. Cutaneous adverse reactions to fluoroquinolones. Dermat Contact Atopic Occup Drug. mai 2011;22(3):155-60.
25. Epaulard O. Les allergies aux anti-infectieux [Internet]. 2020 févr; CHU Grenoble. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/dutai-grenoble-2019-2020-oepaulard-allergies-aux-antibiotiques.pdf>
25. Les tendinopathies liées aux fluoroquinolones : les sujets à risque, les mécanismes physiopathologiques incriminés, la prise en charge thérapeutique [Internet]. 2018 [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/les-tendinopathies-liees-aux-fluoroquinolones-les-sujets-risque-les-mecanismes>
27. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of Age, Sex, Obesity, and Steroid Use on Quinolone-associated Tendon Disorders. Am J Med. 1 déc 2012;125(12):1228.e23-1228.e28.
28. 2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>

29. (Fluoro)quinolones : de nouvelles recommandations de l'ANSM [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/quinolones-recommandations-ansm/>
30. Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case–Control Study. *Clin Drug Investig*. 2019;39(2):205-13.
31. Falagas ME, Rafailidis PI, Rosmarakis ES. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 1 avr 2007;29(4):374-9.
32. Bril F, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Antimicrobial agents-associated with QT interval prolongation. *Curr Drug Saf*. janv 2010;5(1):85-92.
33. Chidiac C, SPILF working group. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin. SPILF.). *Med Mal Infect*. sept 2015;45(9):348-73.
34. Perronne C. 7e Symposium international sur les nouvelles quinolones. La lettre de l'infectiologue. oct 2001;16(8-9):290.
35. Fluoroquinolones : attention au risque d'anévrisme et de dissections aortiques [Internet]. Medscape. [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3604557>
36. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 1 nov 2015;5(11):e010077.
37. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 1 janv 2019;274:299-302.
38. Lee C-C, Lee M-TG, Hsieh R, Porta L, Lee W-C, Lee S-H, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 18 2018;72(12):1369-78.
39. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 08 2018;360:k678.
40. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. mai 2019;17(1):3-10.
41. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ Can Med Assoc J*. 9 juill 2013;185(10):E475-82.
42. Raguideau F. Fluoroquinolones orales et risque de décollement rétinien. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 avr 2015;63(2):147.
43. Paradis H, Thirion D. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver? *Pharmactuel*. févr 2009;42(1):29.

43. Agier MS. Médicaments et troubles de la glycémie (hors antidiabétiques), Centre Régional de Pharmacovigilance Centre Val de Loire. 2 oct 2018.
45. Résumé des caractéristiques du produit - TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64784789&typedoc=R>
46. Résumé des caractéristiques du produit - OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66484819&typedoc=R>
47. CRAT. Le CRAT-Les fluoroquinolones-Grossesse et allaitement. [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=491
48. Code de la sécurité sociale - Article L161-35. Code de la sécurité sociale.
49. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* août 2018;48(5):327-58.
50. *cnom_atlas_2018_0.pdf* [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hb1htw/cnom_atlas_2018_0.pdf
51. Nombre de médecins généralistes libéraux - Cartes - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-departementales-Officine/Nombre-de-medecins-generalistes-liberaux>
52. CartoSanté - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://cartosante.atlasante.fr/#c=indicator&f=0&f2=0&i=gene_popage.eft&i2=gene_popage.tx_femme&s=2019&s2=2019&selcodgeo=32&view=map6
51. Volle Courdec L. Les répercussions de la maladie chronique du médecin généraliste sur son exercice. Enquête auprès de 111 médecins généralistes libéraux. [Thèse d'exercice] [France] Université de Toulouse III;2012
54. Rivart M. État des lieux de l'utilisation de l'outil photographique en médecine générale dans le département du nord en 2016.
55. Rault JF. La démographie médicale en Région Nord Pas de Calais.
56. Rault JF. La démographie médicale en région Picardie.
57. Syndicat National des Médecins Infectiologues. Quelques données sur l'infectiologie en France [Internet]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Syndicat/Reunions/EG2011/france-EG_infectiologie2011-Aumaitre.pdf

58. Arrêté du 21 avril 2017 relatif aux connaissances, aux compétences et aux maquettes de formation des diplômés d'études spécialisées et fixant la liste de ces diplômés et des options et formations spécialisées transversales du troisième cycle des études de médecine | Legifrance [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000034508221&dateTexte=20200423>
59. Plus de 10 000 maîtres de stage en médecine générale... mais pas assez d'heures de formation [Internet]. Le Quotidien du médecin. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/internes/etudes-medicales/plus-de-10-000-maitres-de-stage-en-medecine-generale-mais-pas-assez-dheures-de-formation>
60. Agence Régionale de Santé Hauts-de-France. Renforcer l'accès territorial aux soins [Internet]. 2018 févr. Disponible sur: https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/system/files/2018-03/Brochure%20Acc%C3%A8s%20aux%20soins%20Web%20050218_0.pdf
61. DREES. Etudes et résultats [Internet]. 2019 mai. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1114.pdf>
62. Boulet P. Les sources d'information et les sites internet utilisés par les médecins généralistes. 2013.
63. HAS. Commission de la transparence-triméthoprime [Internet]. 2016 juin. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13148_DELPRIM_PIC_INS_Avis1_CT13148.pdf
64. Caron et al. - 2018 - Practice guidelines for the management of adult co.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/1230469/main.pdf>
65. Caron F. Antibiothérapie des infections urinaires [de l'adulte]. :74.
66. Bollache E, Canu N, Fascia P. Etude des pratiques sur la prise en charge des infections urinaires en médecine générale. Lyon, France; 2017.
67. Brumfitt W, Pursell R. Double-blind trial to compare ampicillin, cephalexin, cotrimoxazole, and trimethoprim in treatment of urinary infection. Br Med J. 17 juin 1972;2(5815):673-6.
68. Comparison of trimethoprim alone with trimethoprim sulphamethoxazole in the treatment of respiratory and urinary infections with particular referen... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6104083>
69. SPILF. Ceftriaxone par voie sous-cutanée: complément d'info [Internet]. 2019 nov. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/fr/actualites/ceftriaxone-par-voie-sous-cutanee-complement-d-info_-n.html
70. Binda F, Fougnot S, Monchy PD, Fagot-Campagna A, Pulcini C, Thilly N. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in urinary tract infections in the

- outpatient setting: a protocol for a pragmatic, prospective quasi-experimental trial. *BMJ Open*. 1 nov 2018;8(11):e025810.
68. ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016 [Internet]. 2017 déc. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
 69. INESSS. Outil d'aide à la prescription en cas d'allergie aux pénicillines. [Internet]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Outil_aide_decision_Allergie_penicilines.pdf
 73. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. juin 2003;24(3):201-20.
 74. Vachon A. Votre expérience avec un outil clinique pour une meilleure gestion des allergies croisées potentielles entre bêta-lactamines. *Pharmactuel* [Internet]. 30 juin 2015 [cité 20 avr 2020];48(2). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1019>
 75. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 4 août 2012;380(9840):484-90.
 76. Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information>
 77. Oracle BI Interactive Dashboards - DAP [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>
 78. La maladie rénale chronique – Fondation du rein [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-du-rein.org/la-maladie-renale-chronique/>
 79. Vasmant D. Maladie rénale chronique : prévention des risques de iatrogénies médicamenteuses et dépistage de la maladie. /data/revues/17697255/unassign/S1769725519305024/ [Internet]. 19 oct 2019 [cité 28 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1325826>
 80. Bonnet R, Pasquet E. Réévaluation de l'antibiothérapie dans l'infection urinaire: est-elle applicable en médecine générale ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université Grenoble Alpes; 2017.
 81. Bonnet R, Pasquet E, Burel E, Tessier E, Couppey F, Piet E, et al. Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste de l'infection urinaire de l'adulte en médecine libérale. /data/revues/0399077X/v47i4sS/S0399077X17302500/ [Internet]. 25 mai 2017 [cité 30 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1123320>
 82. Étude de l'antibiogramme rapide sur milieu solide MHR (i2a) directement à partir des

urines [Internet]. ResearchGate. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/317162890_Etude_de_l'antibiogramme_rapide_sur_milieu_solide_MHR_i2a_directement_a_partir_des_urines

83. Wistrand-Yuen P, Malmberg C, Fatsis-Kavalopoulos N, Lübke M, Tängdén T, Kreuger J. A Multiplex Fluidic Chip for Rapid Phenotypic Antibiotic Susceptibility Testing. *mBio*. 25 2020;11(1).
84. Behera B, Anil Vishnu GK, Chatterjee S, Sitaramgupta V VSN, Sreekumar N, Nagabhushan A, et al. Emerging technologies for antibiotic susceptibility testing. *Biosens Bioelectron*. 1 oct 2019;142:111552.
85. DGS,Céline.M. Boîte à outils pour le bon usage des antibiotiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/professionnels-de-sante/article/boite-a-outils-pour-le-bon-usage-des-antibiotique>
83. Cuq J-A. Evaluation de l'allergie croisée entre l'amoxicilline et pivmécillinam chez la femme allergique à l'amoxicilline souffrant d'infection urinaire.[Thèse d'exercice] [France] Université Claude Bernard Lyon 1; 2019.
87. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? - EM[consulte [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/151348>
88. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par l'infirmier diplômé d'Etat et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle » - Article 1.
89. Vallée J, Trombert-Paviot B. Information des patients sur les effets indésirables des médicaments. *Médecine*. 19 févr 2015;11(1):39-44.
90. Heuzé J. Le syndrome du QT Long [Internet]. AMRYC. 2018 [cité 20 avril 2020]. Disponible sur: <https://amryc.org/medicaments-syndrome-qt-long/>

VII. ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire

Antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte en ambulatoire, selon les recommandations de la SPILF : enquête auprès de médecins généralistes des Hauts-de-France.

- 1) Quel est votre âge ?
- 2) Quel est votre sexe ?
 - Féminin
 - Masculin
- 3) Quel est votre mode d'exercice actuel ?
 - Libéral
 - Salarié
 - Mixte
- 4) Exercez-vous ?
 - En cabinet seul
 - En cabinet en association
 - En Maison de Santé Pluridisciplinaire
 - Autre
- 5) Avez- vous une formation en infectiologie ?
 - Oui
 - Non
- 6) Avez-vous une activité d'encadrement universitaire ou de formation universitaire ?
 - Oui
 - Non

7) Quelle est votre source d'information préférée pour l'antibiothérapie des infections urinaires ?

- VIDAL® recos
- Recommandations HAS
- Site Antibioclic
- Site infectiologie.com
- Recommandations de la SPILF
- Presse médicale
- Formation médicale continue
- Autre

8) Depuis combien d'années exercez-vous ?

Cystite

9) Vous prenez en charge une cystite chez une femme âgée de plus de 75 ans (cystite à risque de complications, en l'absence d'insuffisance rénale). Si vous êtes amenés à prescrire une antibiothérapie en probabiliste (patiente très symptomatique), quelle serait-elle ?

- NITROFURANTOÏNE = FURADANTINE ®
- FOSFOMYCINE TROMETAMOL = MONURIL ®
- PIVMECILLINAM = SELEXID ®
- OFLOXACINE monodose = MONOFLOCET ®
- CEFIXIME = OROKEN ®
- CEFPODOXIME = ORELOX ®
- TRIMETHOPRIME = DELPRIM ®
- CIPROFLOXACINE = CIFLOX ®
- AMOXICILLINE = CLAMOXYL ®
- TRIMETOPRIME SULFAMETHOXAZOLE = BACTRIM ®
- LEVOFLOXACINE = TAVANIC ®
- OFLOXACINE = OFLOCET ®

10) Vous recevez l'antibiogramme d'une cystite à risque de complications (femme âgée de plus de 75 ans, sans insuffisance rénale) qui retrouve une entérobactérie multisensible. En l'absence d'allergie ou contre-indications, quel est le traitement que vous choisissez parmi :

- NITROFURANTOÏNE = FURADANTINE ®
- FOSFOMYCINE TROMETAMOL monodose = MONURIL ®
- PIVMECILLINAM = SELEXID ®
- CEFIXIME = OROKEN ®
- CEFPODOXIME = ORELOX ®
- TRIMETHOPRIME = DELPRIM ®
- CIPROFLOXACINE = CIFLOX ®
- TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE = BACTRIM ®
- AMOXICILLINE = CLAMOXYL ®
- FOSFOMYCINE TROMETAMOL J1 J3 J5 = MONURIL ®
- OFLOXACINE = OFLOCET ®
- LEVOFLOXACINE = TAVANIC ®
- AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE = AUGMENTIN ®

11) Vous recevez l'antibiogramme d'une cystite à risque de complications, (femme de plus de 75 ans, sans insuffisance rénale) qui retrouve une entérobactérie multisensible. En cas d'allergie à la pénicilline, quel antibiotique choisissez-vous ?

- NITROFURANTOÏNE = FURADANTINE ®
- FOSFOMYCINE TROMETAMOL = MONURIL ®
- CEFIXIME = OROKEN ®
- CEFPODOXIME = ORELOX ®
- TRIMETHOPRIME = DELPRIM ®
- CIPROFLOXACINE = CIFLOX ®
- TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE = BACTRIM ®
- FOSFOMYCINE TROMETAMOL J1 J3 J5 = MONURIL ®
- NORFLOXACINE = NOROXINE ®
- MOXIFLOXACINE = IZILOX ®

12) Vous sentez- vous à l'aise avec l'antibiothérapie des infections urinaires à germe multisensible ?

- Pas du tout
- Plutôt non
- Cela dépend
- Plutôt oui
- Tout à fait

Pyélonéphrite aiguë

13) Vous prenez en charge au cabinet une pyélonéphrite chez une femme jeune non enceinte non allaitante en probabiliste. Il n'y a pas de signes de gravité ni insuffisance rénale, il n'y a pas d'anomalie de l'arbre urinaire ni immunodépression. Quelle thérapeutique choisissez-vous préférentiellement en l'absence d'allergie ou de contre-indications aux antibiotiques ci-dessous ?

- AMOXICILLINE = CLAMOXYL ®
- AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE = AUGMENTIN ®
- CEFTRIAXONE = ROCEPHINE ®
- CEFIXIME = OROKEN ®
- OFLOXACINE = OFLOCET ®
- CIPROFLOXACINE = CIPROFLOXACINE ®
- LEVOFLOXACINE = TAVANIC ®
- TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE = BACTRIM ®
- NORFLOXACINE = NOROXINE ®
- MOXIFLOXACINE = IZILOX ®
- CEFOTAXIME = CLAFORAN ®
- CEFPODOXIME = ORELOX
- NITROFURANTOÏNE = FURADANTINE ®
- PIVMECILLINAM = SELEXID ®

14) Quelle est la raison principale de votre choix ?

- Bonne diffusion urinaire
- Voie d'administration
- Spectre de l'antibiotique
- Limitation de l'antibiorésistance
- Coût
- Taux de résistance à *Escherichia coli* en probabiliste
- Tolérance de la molécule

15) Vous recevez l'antibiogramme chez cette patiente. Il s'agit d'une pyélonéphrite à entérobactérie sensible aux antibiotiques ci-dessous, sans signes de gravité et évoluant favorablement, quel est votre choix en première intention ?

- AMOXICILLINE = CLAMOXYL ®
- AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE = AUGMENTIN ®
- CEFTRIAXONE = ROCEPHINE ®
- CEFIXIME = OROKEN ®
- OFLOXACINE = OFLOCET ®
- CIPROFLOXACINE = CIFLOX ®
- LEVOFLOXACINE = TAVANIC ®
- TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE = BACTRIM ®
- NORFLOXACINE = NOROXINE ®
- MOXIFLOXACINE = IZILOX ®
- CEFOTAXIME = CLAFORAN ®
- FOSFOMYCINE TROMETAMOL J1J3J5 = MONURIL ®
- PIVMECILLINAM = SELEXID ®
- NITROFURANTOÏNE = FURADANTINE ®
- CEFPODOXIME = ORELOX ®

16) Par quoi est guidé votre choix ?

- Durée du traitement
- Tolérance prévisible du médicament
- Spectre le plus étroit
- Suivi de la prescription probabiliste si germe sensible
- Observance prévisible du traitement
- Coût du traitement
- Suivi des recommandations

17) Si vous avez choisi une fluoroquinolone, pour quelle durée totale prescrivez-vous le traitement en cas d'évolution favorable ?

- 5 jours
- 7 jours
- 10 jours
- 14 jours

18) Quel est votre choix en cas d'allergie à la pénicilline, dans le cas d'une pyélonéphrite documentée à une entérobactérie sensible aux antibiotiques ci-dessous, sans signes de gravité et évoluant favorablement, chez une patiente sans facteurs de risques de complications non enceinte non allaitante, en l'absence d'insuffisance rénale ?

- CEFTRIAXONE = ROCEPHINE ®
- CEFIXIME = OROKEN ®
- OFLOXACINE = OFLOCET ®
- CIPROFLOXACINE = CIFLOX ®
- LEVOFLOXACINE = TAVANIC ®
- TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE = BACTRIM ®
- NORFLOXACINE = NOROXINE ®
- MOXIFLOXACINE = IZILOX ®
- CEFOTAXIME = CLAFORAN ®
- FOSFOMYCINE TROMETAMOL J1J3J5 = MONURIL ®
- NITROFURANTOÏNE = FURADANTINE ®
- CEFPODOXIME = ORELOX ®
- TRIMETHOPRIME = DELPRIM ®

Infection urinaire masculine

19) Dans le cas d'une infection urinaire masculine fébrile, sans signes de gravité, quelle antibiothérapie débutez-vous en probabiliste ? Absence d'insuffisance rénale, absence d'allergies, absence de geste urologique prévu.

- CEFTRIAXONE = ROCEPHINE ®
- CEFIXIME = OROKEN ®
- OFLOXACINE = OFLOCET ®
- CIPROFLOXACINE = CIFLOX ®
- LEVOFLOXACINE = TAVANIC ®
- TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE = BACTRIM ®
- NORFLOXACINE = NOROXINE ®
- MOXIFLOXACINE = IZILOX ®
- CEFOTAXIME = CLAFORAN ®
- PIVMECILLINAM = SELEXID ®
- NITROFURANTOÏNE = FURADANTINE ®
- CEFPODOXIME = ORELOX ®
- AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE = AUGMENTIN ®
- AMOXICILLINE = CLAMOXYL ®

- 20) Dans le cas d'une infection urinaire masculine documentée à une enterobactérie multiresistante, quelle est votre stratégie thérapeutique en l'absence d'allergie ou contre-indications aux antibiotiques suivants ? Le patient n'est pas insuffisant rénal, n'a pas de signes de gravité, il n'y a pas de geste urologique prévu.
- OFLOXACINE (OFLOXET[®]) ou CIPROFLOXACINE (CIFLOX[®]) ou LEVOFLOXACINE (TAVANIC[®]) puis TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE (BACTRIM[®]) puis C3G
 - C3G puis OFLOXACINE (OFLOXET[®]) ou CIPROFLOXACINE (CIFLOX[®]) ou LEVOFLOXACINE (TAVANIC[®]) puis BACTRIM
 - BACTRIM[®] puis OFLOXACINE (OFLOXET[®]) ou CIPROFLOXACINE (CIFLOX[®]) ou LEVOFLOXACINE (TAVANIC[®]) puis C3G
 - AUGMENTIN[®] puis BACTRIM[®] puis OFLOXACINE (OFLOXET[®]) ou CIPROFLOXACINE (CIFLOX[®]) ou LEVOFLOXACINE (TAVANIC[®])
 - CEFIXIME (OROKEN[®]) puis OFLOXACINE (OFLOXET[®]) ou CIPROFLOXACINE (CIFLOX[®]) ou LEVOFLOXACINE (TAVANIC[®]) puis C3G
- 21) Si vous prescrivez une fluoroquinolone, pour quelle durée prescrivez-vous le traitement en cas d'évolution favorable ?
- 7 jours
 - 10 jours
 - 14 jours
 - 21 jours

Précautions d'emploi des fluoroquinolones

- 22) Parmi les éléments suivants, quels sont ceux liés aux fluoroquinolones selon vous ?
- Risque d'allongement du QT
 - Risque de tendinopathie
 - Risque d'anévrisme aortique, dissection aortique
 - Contre-indication chez la femme allaitante
 - Inconfort digestif
 - Risque de convulsions, confusion, somnolence
 - Photosensibilisation
 - Diminution de la biodisponibilité en cas de prise d'antiacides
 - Risque d'hémolyse si déficit en G6PD
 - Exacerbation d'une insuffisance respiratoire
 - Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique

23) Parmi les éléments suivants, lesquels impactent votre prescription de fluoroquinolones ?

- Prise concomitante de corticothérapie au long cours
- Prise de fluoroquinolone dans les 6 mois
- Insuffisance rénale
- Médicament allongeant le QT chez le patient
- Antécédent de tendinopathie sous fluoroquinolone
- Sujet âgé
- Grossesse
- Allaitement
- Insuffisance hépatique
- Pathologie parmi Maladie de Behçet, Ehlers Danlos, antécédent de d'anévrisme aortique
- Patient épileptique

24) Dans votre pratique quotidienne, à quelle fréquence informez-vous les patients du risque de tendinopathie ?

- Jamais
- Rarement
- Occasionnellement
- Assez souvent
- Très souvent

25) Avez-vous déjà rencontré un cas de tendinopathie aux fluoroquinolones dans votre pratique ?

- Oui
- Non

26) Parmi les fluoroquinolones suivantes, quelle est celle qui est éliminée quasi exclusivement par le rein selon vous ?

- CIPROFLOXACINE
- OFLOXACINE
- LEVOFLOXACINE
- AUCUNE

27) Demandez-vous au patient d'arrêter la pratique sportive lors de la prise de fluoroquinolone ?

- Pas du tout
- Plutôt non
- Cela dépend
- Plutôt oui
- Tout à fait

ANNEXE 2 : Médicaments allongeant l'intervalle QT (90)

Anesthésiques

Desflurane
Dexmédétomidine
Isoflurane
Propofol
Sevoflurane

Antibiotiques

Azithromycine
Ciprofloxacine
Clarithromycine
Erythromycine
Lévofloxacine
Métronidazole
Moxifloxacine
Norfloxacine
Ofloxacine
Pipéracilline/Tazo
Roxithromycine
Spiramycine
Télavancin
Télithromycine

Antidiurétiques/diurétiques

Furosémide
Vasopressine
Indapamide

Antiémétiques

Granisétron
Ondansétron
Palonosétron

Antifongiques

Amphotéricine B
Fluconazole
Itraconazole
Kétoconazole
Miconazole
Posaconazole
Voriconazole

Antihistaminiques

Alimémazine
Bromphéniramine
Cetirizine
Cyproheptadine
Dexchlorphéniramine
Diphénhydramine
Doxylamine
Loratadine
Mequitazine
Prométhazine
Ebastine

Antiparasitaires/antipalu.

Chloroquine
Hydroxychloroquine
Méfloquine
Métronidazole
Pentamidine
Pipéraquline
Quinidine
Quinine

Obstétrique

Miféprisone
Oxytocine

Antiviraux

Atazanavir
Daclatasvir
Rilpivirine
Ritonavir
Saquinavir
Sofosbuvir
Télaprévir

Cardiovasculaires

Amiodarone
Cibenzoline
Disopyramide
Dobutamine
Dopamine
Ephédrine
Epinéphrine
Flécaïnide
Hydrochlorothiazide
Ibutilide
Isoprotérol
Isradipine
Ivabradine
Midodrine
Naratriptan
Nicardipine
Norépinéphrine
Ocréotide
Pseudoéphédrine
Sotalol
Sumatriptan
Terlipressine
Vincamine

Gastrointestinaux

Dompéridone
Esomeprazole
Famotidine
Lansoprazole
Lopéramide
Métoclopramide

Oméprazole
Pantoprazole

Immunosuppresseurs

Tacrolimus

Maladie de Cushing

Pasiréotide

Maladie de Gaucher

Eliglustat

Neuromusculaires

Psychiatriques

Amantadine
Amisulpride
Amitriptyline
Apomorphine
Aripiprazole
Buprenorphine
Chlorpromazine
Citalopram
Clomipramine
Clozapine
Cyamemazine
Donepezil
Dropéridol
Escitalopram
Ezogabine
(Rétigabine)
Felbamate
Fluoxétine
Flupentixol
Fluphenazine
Fluvoxamine
Galantamine
Haloperidol
Hydroxyzine
Imipramine
Lévomépromazine
Lithium
Maprotiline
Méthadone
Methylphenidate
Mexiletine
Mirtazapine
Nilotinib
Olanzapine
Palipéridone
Paroxétine
Pimozide
Pipamperone
Quétiapine
Rispéridone
Sertraline

Sulpiride
Tétrabénazine
Tiapride
Trimipramine
Venlafaxine

Oncologie

Anagrélide
Arsenic trioxide
Bendamustine
Bortézomib
Bosutinib
Cabozantinib
Capécitabine
Ceritinib
Crizotinib
Dafrafénib
Dasatinib
Dégarélix
Doxorubicine
Epirubicine
Lapatinib
Lenvatinib
Leuprolide
Osimertinib
Oxaliplatine
Panobinostat
Pazopanib
Sorafénib
Sunitinib
Tamoxifène
Tiapiracil
Torémifène
Vandétanib
Vémurafénib

Pneumologie

Bédaquiline
Delamanid
Formotérol
Salbutamol

Urologie

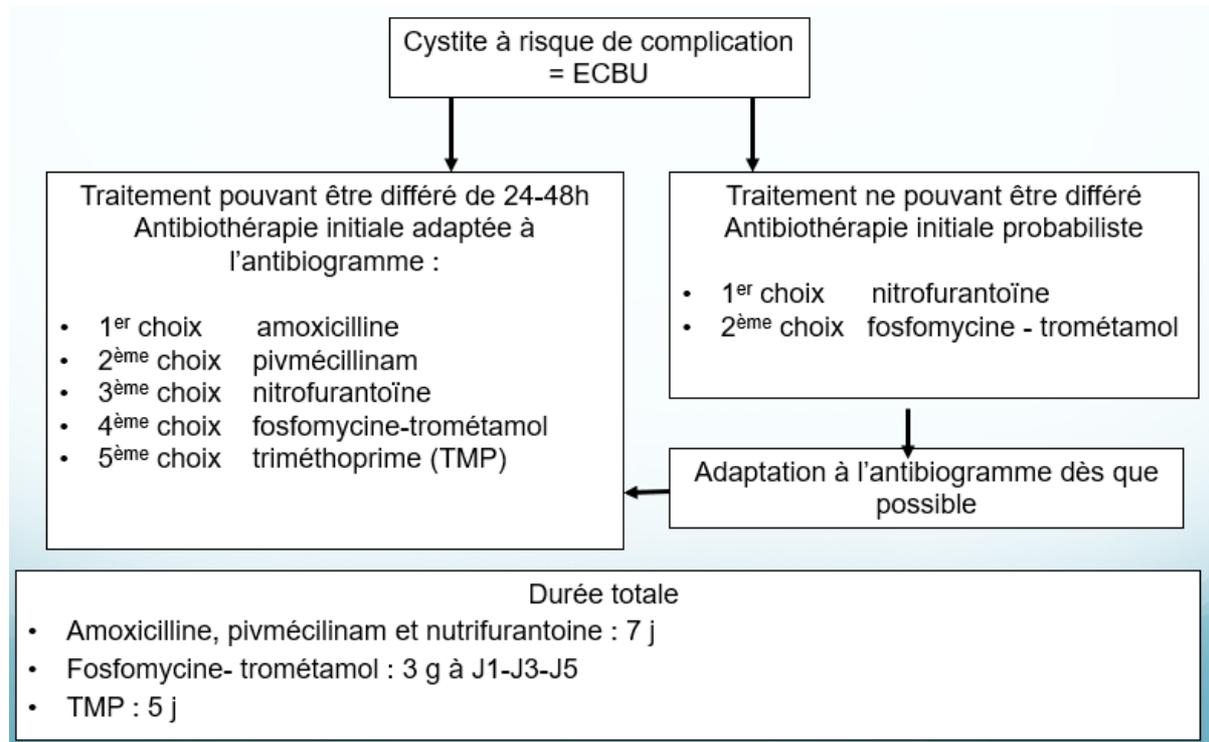
Alfuzosine
Mirabegron
Solifélacine
Toltérodine

Stimulants

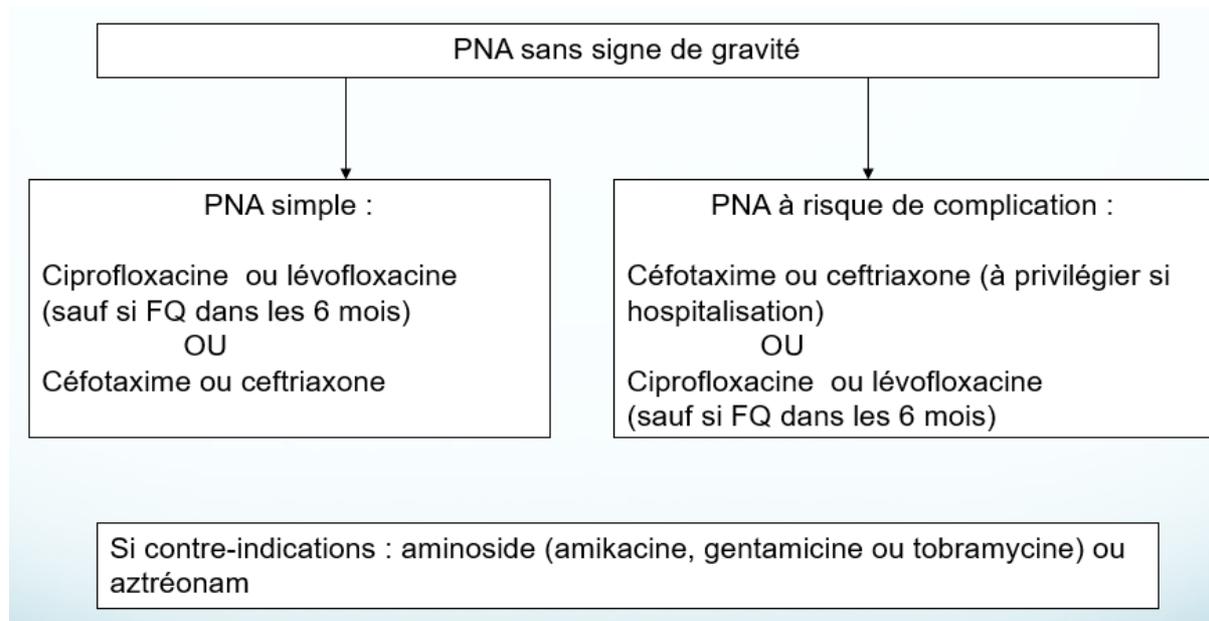
Amphétamine
Cocaïne
Vardénafil

ANNEXE 3 : Recommandations de la SPILF 2017 (64) -ALGORITHMES

Cystite (64)



Pyélonéphrite aiguë (64)



- PNA simple
 - 7 j si β -lactamine parentérale **OU** fluoro-quinolone
 - 5 j si aminoside en monothérapie
 - 10 j dans les autres cas
- PNA à risque de complication
 - 10 j si évolution rapidement résolutive
 - 14 j autres situations
 - Au cas par cas, rares indications de traitement plus prolongé.

Tous types de PNA (en dehors IU masculine **OU** gravidique)

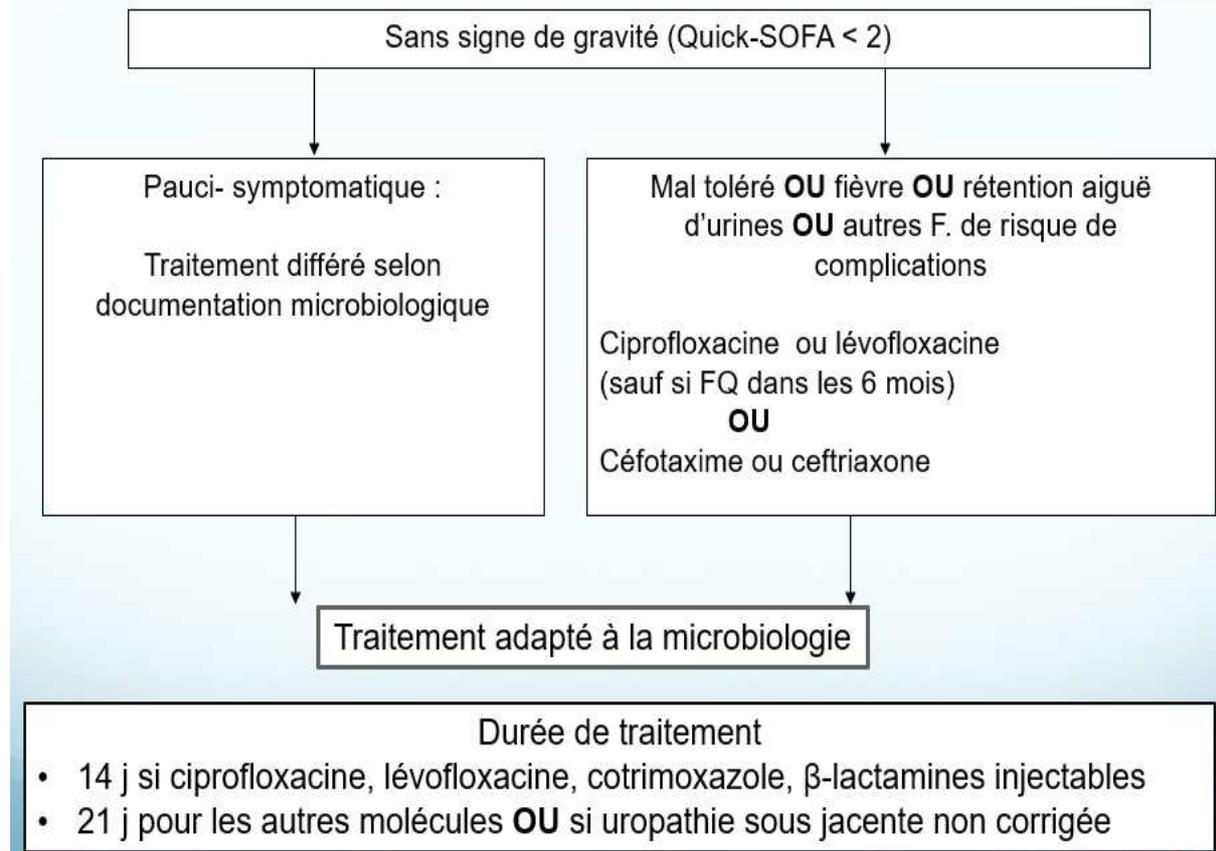
Désescalade si possible dès que l'antibiogramme est disponible

Relais oral possible si contrôle clinique acquis :

Selon la sensibilité :

- Amoxicilline, à privilégier
- Amoxicilline - acide clavulanique
- Ciprofloxacine ou lévofloxacine
- Céfixime
- Cotrimoxazole (TMP-SMX)

Infection urinaire masculine (64)



Choix antibiotique selon la sensibilité	
1 ^{er} choix	Ciprofloxacine, lévofloxacine
2 ^{ème} choix	Cotrimoxazole (SMX-TMP)
3 ^{ème} choix	Céfotaxime, ceftriaxone
4 ^{ème} choix	Céfoxitine (<i>E. coli</i>), pipéracilline-tazobactam, témocilline
5 ^{ème} choix	Imipénème, méropénème Ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g x 2)

AUTEUR : Nom : VIVIER

Prénom : Mathilde

Date de soutenance : 18 juin 2020

Titre de la thèse : Antibiothérapie des infections urinaires communautaires en ambulatoire dans les Hauts-de-France : enquête basée sur le référentiel de la SPILF.

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Médecine générale

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Infections urinaires, antibiothérapie, recommandations, adulte, médecine ambulatoire

Résumé :

Introduction : Les infections urinaires (IU) représentent un nombre important de prescriptions d'antibiotiques en ville. Des précautions particulières sont recommandées pour la prescription des fluoroquinolones (FQ), afin de prévenir l'apparition d'effets indésirables. L'objectif est d'évaluer l'antibiothérapie des IU à germe sensible en comparaison aux recommandations de la SPILF et de mieux connaître les précautions prises par les praticiens pour la prescription des FQ.

Méthode : Une étude observationnelle transversale descriptive, par questionnaires auto-administrés envoyés par mail à des médecins généralistes (MG) des Hauts-de-France a permis d'établir un score sur 8. Il incluait la prise en charge de la cystite à risque de complications, de la PNA et de l'infection urinaire masculine (IUM) à l'exclusion des infections urinaires gravidiques et des infections avec signes de gravité.

Résultats : 245 MG ont répondu (âge médian de 52 ans, 61,1% d'hommes, exercice libéral à 89,8%). Un score supérieur ou égal à la médiane a été obtenu pour 67,8% (n=166). Pour la cystite à risque de complications, 42,7% (n=109) avaient répondu correctement en traitement probabiliste et 46,5% (n=113) en documenté. Les recommandations ont été suivies à 56,9% (n=139) pour le traitement probabiliste de la pyélonéphrite aiguë (PNA) et à 53,9% (n=131) pour le traitement documenté. Les réponses étaient correctes à 65,2% (n=159) pour l'antibiothérapie probabiliste d'une IUM fébrile contre 61,4% (n=145) en documenté. L'effet secondaire des FQ le mieux connu était la tendinopathie pour 99,2% (n=242) et la photosensibilisation pour 74,6% (n=182). Un antécédent de tendinopathie impactait la prescription de FQ pour 90,9% (n=221). 78,4% (n=189) des médecins avaient déjà rencontré un cas de tendinopathie. 43,9% (n=107) informaient « très souvent » le patient de ce risque. 12,7% (n=31) faisaient arrêter la pratique sportive lors d'un traitement par FQ. En cas de prescription de FQ, la durée était de 7 jours dans la PNA pour 53,9% (n=111) et de 14 jours dans l'IUM pour 58,7% (n=142).

Conclusion : Les écarts avec les recommandations concernent plutôt les cystites à risque de complications. Certains effets secondaires des FQ étaient moins connus comme le risque d'anévrysme aortique, le lien avec l'épilepsie et la nécessité d'adaptation à la fonction rénale. Antibioclic apparaît comme un bon canal de diffusion des recommandations. Le recours à la pharmacovigilance pourrait être plus fréquent.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Asseseurs : Monsieur le Professeur Jean-Marc Lefebvre
Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Arnaud Dzeing-Ella