

Utilisation des fluoroquinolones à usage systémique en France entre 2014 et 2023

Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

28 Janvier 2025

Rapport final

Daniele SAADE^{1,2}, Marie Joelle JABAGI¹, Marion BERTRAND¹, Karima HIDER-MLYNARZ¹, Lamiae GRIMALDI², Mahmoud ZUREIK^{1,2}

1 EPI-PHARE, épidémiologie des produits de santé (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), et Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM)), Saint-Denis, France

2 Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Equipe Echappement aux anti-infectieux et pharmacoépidémiologie, Inserm U1018, Villejuif, France

EPI-PHARE – Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

Contact : **Pr. Mahmoud Zureik**, directeur d'EPI-PHARE - mahmoud.zureik@ansm.sante.fr

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, membres du GIS EPI-PHARE et tous salariés de l'Assurance maladie (CNAM) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Aspects éthiques et réglementaires et utilisation des données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS), dont le SNIIRAM est une composante, est un ensemble de bases de données pseudonymisées, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI).

Les traitements des données du SNDS sont soumis aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) et du Code de la Santé Publique.

EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent au SNDS via ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif aux traitements des données à caractère personnel dénommé "Système National des Données de Santé", des articles de loi Art. R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à cet accès réglementaire permanent de l'ANSM et de la CNAM, les travaux réalisés par EPI-PHARE ne nécessitent pas d'avis du CESREES (Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) ni d'autorisation spécifique de la part de la CNIL.

Conformément à la législation sur la protection des données et à la réglementation française, les auteurs ne peuvent pas diffuser publiquement les données du SNDS. Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non, peut toutefois accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) via la Plateforme des Données de Santé (<https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Le traitement des données mis en œuvre dans cette étude sur le SNDS est réalisé par des personnes dûment formées et autorisées. Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre et enregistrée sur le registre des études EPI PHARE concernant les traitements réalisés à partir des données du SNDS (numéro de référence: T-2024-04-487).

Identifiants des auteurs disposant d'un numéro ORCID de chercheur

Daniele Saade : Orcid ID 0000-0001-9033-4167

Marie Joelle Jabagi : Orcid ID 0000-0002-7946-7759

Marion Bertrand : Orcid ID 0000-0002-4115-7093

Karima Hider-Mlynarz : Orcid ID 0000-0001-9142-6303

Lamia Grimaldi : Orcid ID 0000-0003-1952-5467

Mahmoud Zureik : Orcid ID 0000-0002-8393-4217

Citation du rapport

Daniele Saade, Marie Joelle Jabagi, Marion Bertrand, Karima Hider-Mlynarz, Lamiae Grimaldi, Mahmoud Zureik. Utilisation des fluoroquinolones à usage systémique en France entre 2014 et 2023 : étude nationale réalisée à partir des données du SNDS. GIS EPI-PHARE (ANSM-CNAM) – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, Janvier 2025, 59 pages

RÉSUMÉ

Contexte

Les fluoroquinolones (FQ) sont des antibiotiques de la famille des quinolones dotés d'une bonne biodisponibilité orale et connus pour leur activité antimicrobienne à large spectre. Ils sont utilisés dans le traitement des infections bactériennes sévères et ils sont généralement classifiés en 2^{ème} (ciprofloxacine, ofloxacine, enoxacine, pefloxacine, norfloxacine, loméfloxacine), 3^{ème} (lévofloxacine) et 4^{ème} génération (moxifloxacine, delafloxacine). Ils sont très susceptibles à l'antibiorésistance et peuvent être à l'origine d'effets indésirables, parfois graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles (neuropathies périphériques, troubles musculo-squelettiques, anévrismes et dissections aortiques,...). De ce fait, au cours de cette dernière décennie, plusieurs actions stratégiques et recommandations thérapeutiques ont été révisées et mises à jour par divers acteurs de santé publique (ANSM, CNAM, HAS, SPILF,...).

Objectifs

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'utilisation, en secteur de ville, des FQ à usage systémique par voie orale et de décrire leur évolution du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2023, à partir des données exhaustives du Système National des Données de Santé (SNDS).

Méthodes

En utilisant le SNDS qui couvre l'ensemble de la population résidant en France, tous les utilisateurs de FQ définis comme des personnes affiliées à la sécurité sociale et ayant reçu au moins une délivrance en secteur de ville de FQ à usage systémique administrées par voie orale entre 2014 et 2023, ont été identifiés. Le nombre d'utilisateurs de FQ et leurs caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, région, indice de défavorisation sociale) ainsi que les caractéristiques de leurs prescripteurs (médecins libéraux ou exerçant en établissements de santé) ont été évalués par des données transversales répétées, sur toute la période concernée. Les taux d'incidence annuels des utilisateurs standardisés sur l'âge et le sexe ont été calculés pour l'ensemble de la population française.

Résultats

En 2014, on enregistrait 4,8 millions de délivrances de FQ pour 3,5 millions d'utilisateurs versus 2,2 millions de délivrances de FQ pour 1,7 millions d'utilisateurs en 2023 (baisse de 50 % de la consommation de FQ de 2014 à 2023). L'âge moyen des utilisateurs en 2014 et en 2023 était de 55 ans et 58 ans respectivement avec une prédominance féminine jusqu'à 2019. Le ratio femmes/hommes, qui était de 2,08 en 2014, est tombé à 1,03 en 2023. Une baisse d'environ 40 % de consommation de FQ a été observée chez les personnes de plus de 60 ans, et de 60 % pour les autres catégories d'âge.

Les taux d'incidence standardisés selon l'âge et le sexe pour l'ensemble de la population française étaient de 55 utilisateurs de FQ pour 1000 habitants en 2014 versus 26 utilisateurs pour 1000 habitants en 2023. Une baisse de plus de 50 % des taux d'incidence standardisés selon le sexe et

l'âge des utilisateurs de FQ a été observée dans toutes les régions de la France, avec toutefois quelques disparités observées entre les régions.

Les substances actives de FQ les plus délivrées en France depuis 2014 étaient l'ofloxacin, la ciprofloxacine et la lévofloxacine. La moxifloxacine était la substance la moins délivrée. Entre 2014 et 2023, on notait une baisse d'utilisation d'ofloxacin (- 40 %), de ciprofloxacine (- 22 %), de lévofloxacine (- 5 %) et de moxifloxacine (- 72 %). Une diminution d'utilisation des quinolones urinaires, la norfloxacine (- 86 %) et la loméfloxacine (- 79 %) a été notée entre 2014 et 2019 (année de déremboursement de ces deux molécules). Après 2019, sur la période de 2020-2023, seulement quatre molécules de FQ restent remboursées par l'assurance maladie dont les médicaments les plus prescrits en 2023 étant la ciprofloxacine (39 %), l'ofloxacin (36 %), la lévofloxacine (23 %) et la moxifloxacine (2 %).

Les prescripteurs libéraux étaient les principaux prescripteurs des FQ par voie orale en secteur de ville. Cependant, leur part a baissé depuis 2014 au profit des prescripteurs hospitaliers. Les principaux prescripteurs de FQ en ville étaient les médecins généralistes. En effet, en 2023, 82,9 % des prescripteurs étaient des généralistes pour 6,1 % d'urologues-néphrologues, 1,6 % d'ophtalmologues, 1,2 % d'otorhinolaryngologues et 1,1 % de gynécologues.

Conclusions

Cette étude d'utilisation des FQ en vie réelle à partir de la base du SNDS a permis de décrire une vision nationale de l'utilisation de cette famille d'antibiotiques qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables sévères et parfois invalidants. L'utilisation des FQ en France a diminué fortement au cours de la dernière décennie suite aux mesures réglementaires prises pour limiter leur utilisation inappropriée. Cependant, l'utilisation de ces médicaments demeure toujours à un niveau élevé.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (Classification)
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CESREES	Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé
CIM-10	Classification internationale des maladies – 10 ^{ème} version
CIP13	Code identifiant de présentation à 13 chiffres
CMU-C	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAM	Caisse nationale de l'Assurance Maladie
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COM	Collectivités d'Outre-Mer
DCIR	Données Consommation Inter-régimes
DDJ	Dose Définie Journalière (<i>Defined Daily Dose (DDD)</i> , en anglais)
DOM	Départements d'Outre-Mer
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
Fdep	Indice de défavorisation sociale
FQ	Fluoroquinolones
GIS EPI-PHARE	Groupement d'intérêt scientifique Épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
LAD	Logiciel d'aide à la dispensation
LAP	Logiciel d'aide à la prescription
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NIPH	Norwegian Institute of Public Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Otorhinolaryngologiste
PA	Personnes-années
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PS	Professionnels de santé
RCP	Résumé de caractéristiques du produit
RGPD	Règlement Européen sur la Protection des Données
SAM	Système d'aide à la décision indexée par médicament
SNDS	Système National des Données de Santé
SPF	Santé Publique France
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Table des matières

1. INTRODUCTION	12
2. MÉTHODES.....	14
2.1. Design et période d'observation de l'étude.....	14
2.2. Source de données	14
2.3. Population d'étude.....	14
2.3.1. Critères d'inclusion	14
2.3.2. Critères d'exclusion.....	14
2.4. Exposition d'intérêt et identification des utilisateurs de fluoroquinolones	14
2.5. Co-variables étudiées	15
2.6. Analyses statistiques	16
3. RÉSULTATS	17
3.1. Utilisation des fluoroquinolones par voie orale en France entre 2014 et 2023	17
3.2. Caractéristiques socio-démographiques des utilisateurs de fluoroquinolones	19
3.2.1. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur l'âge en fonction du sexe	19
3.2.2. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur le sexe par catégories d'âge	20
3.2.3. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur le sexe et l'âge par indice de défavorisation sociale (Fdep).....	22
3.2.4. Taux bruts et standardisés des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale pour 1000 personnes-années par région pour les années 2014, 2019 et 2023	24
3.3. Molécules de fluoroquinolones par voie orale utilisées en France entre 2014 et 2023	28
3.3.1. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur le sexe et l'âge par molécules.....	28
3.3.2. Indice de défavorisation sociale des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon la molécule utilisée.....	31
3.4. Statut et spécialités des prescripteurs de fluoroquinolones par voie orale	31
3.4.1. Statut des prescripteurs de fluoroquinolones par voie orale entre 2014 et 2023.....	31
3.4.2. Spécialités des prescripteurs libéraux de fluoroquinolones par voie orale sur la période 2014-2023	32
3.4.3. Molécules prescrites par les prescripteurs libéraux et hospitaliers.....	33
3.4.4. Molécules prescrites par les prescripteurs libéraux selon leurs spécialités.....	35
4. DISCUSSION ET CONCLUSIONS	41

4.1.	Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones en ville de 2014 à 2023	41
4.2.	Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones par voie orale selon les caractéristiques socio-démographiques.....	42
4.2.1.	Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones selon le sexe	42
4.2.2.	Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones selon l'âge.....	42
4.2.3.	Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones selon la région et l'indice de défavorisation sociale	42
4.3.	Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones par voie orale selon les molécules.....	43
4.4.	Statut et spécialités des prescripteurs des fluoroquinolones par voie orale	43
4.5.	Implications en santé publique	44
4.6.	Forces et limites	45
4.7.	Conclusions.....	45
	RÉFÉRENCES	47
	ANNEXES	51

Liste des Figures

Figure 1: Evolution de la consommation de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 en nombre d'utilisateurs et de délivrances	17
Figure 2: Évolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge et le sexe des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 pour l'ensemble de la population française	18
Figure 3: Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale en fonction du sexe de 2014 à 2023.....	19
Figure 4: Evolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge selon le sexe des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023.....	20
Figure 5: Evolution du nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale par catégories d'âge de 2014 à 2023.....	21
Figure 6: Evolution des taux standardisés sur le sexe selon les catégories d'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023.....	22
Figure 7: Répartition des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale en France métropolitaine selon leur indice de défavorisation sociale.....	23
Figure 8: Taux standardisés sur le sexe et l'âge par indice de défavorisation sociale des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale en France métropolitaine de 2014 à 2023.....	23
Figure 9: Taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale par région pour 1 000 personnes-années pour les années 2014, 2019 et 2023	27
Figure 10: Evolution du nombre annuel d'utilisateurs selon le type de molécules de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023	29
Figure 11: Part des molécules utilisées dans l'ensemble des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023	30
Figure 12: Evolution du taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 par type de molécule	30
Figure 13: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon leur statut des prescripteurs (Libéraux versus Hospitaliers) de 2014 à 2023.....	32
Figure 14: Répartition des spécialités des prescripteurs libéraux pour toutes les fluoroquinolones par voie orale délivrées entre 2014 et 2023 (en %).....	32
Figure 15: Part des principales spécialités médicales (hors médecins généralistes) à l'origine d'une prescription de fluoroquinolones par voie orale parmi les prescripteurs libéraux de 2014 à 2023 .	33
Figure 16: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par l'ensemble des prescripteurs libéraux de 2014 à 2023	34
Figure 17: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les prescripteurs hospitaliers de 2014 à 2023	34
Figure 18: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les généralistes de 2014 à 2023.....	35
Figure 19: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les urologues et les néphrologues de 2014 à 2023.....	36

Figure 20: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les gynécologues et les obstétriciens de 2014 à 202336

Figure 21: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les ophtalmologues de 2014 à 2023.....37

Figure 22: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les otorhinolaryngologistes de 2014 à 202338

Figure 23: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les pneumologues de 2014 à 2023.....38

Figure 24: Molécules délivrées de FQ par voie orale prescrites par les psychiatres de 2014 à 202339

Figure 25: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les prescripteurs des autres spécialités de 2014 à 202340

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification et statut de commercialisation des fluoroquinolones à usage systémique (J01MA)	15
Tableau 2: Répartition et évolution du nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon le nombre de délivrances reçues par année de 2014 à 2023	18
Tableau 3: Taux bruts et standardisés des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon les régions pour les années 2014, 2019 et 2023	25
Tableau 4: Rapport de défavorisation sociale des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon les différents types de molécules.....	31

Annexes

ANNEXE 1: Codes identifiants de présentation (CIP 13), codes ATC et noms des produits relatifs aux fluoroquinolones à usage systémique administrées par voie orale	51
ANNEXE 2: Consommation d'antibiotiques précédant une délivrance de fluoroquinolones en 2014, 2019 et 2023	55
ANNEXE 3: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon le type de molécule de 2014 à 2023.....	56
ANNEXE 4: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon les générations des substances actives de 2014 à 2023.....	57
ANNEXE 5: Répartition du nombre de boîtes de fluoroquinolones par voie orale délivrées selon la molécule entre 2014 à 2023	58
ANNEXE 6: Evolution de la consommation des fluoroquinolones par voie orale en secteur de ville en Europe de 2014 à 2023 selon les données européennes de l'ECDC	59

1. INTRODUCTION

Les fluoroquinolones (FQ) sont des antibiotiques bactéricides de la famille des quinolones connus pour leur activité antimicrobienne à large spectre. En raison de leur bonne biodisponibilité orale, ils sont largement prescrits pour le traitement des infections bactériennes sévères à risque de complications, principalement les infections urinaires, les pneumonies, les gastro-entérites et les infections gonococciques (1–3). L'amélioration de l'activité antimicrobienne des FQ a étendu leur utilisation au-delà des principales indications autorisées initialement des quinolones, essentiellement axées sur le traitement des infections des voies urinaires. Les FQ ont désormais l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans un éventail plus large de maladies infectieuses, notamment les infections cutanées et respiratoires, et sont devenus des alternatives populaires aux dérivés de la pénicilline et des céphalosporines dans le traitement de diverses infections (4).

Les FQ sont habituellement classifiés en deuxième (ciprofloxacine, ofloxacine, enoxacine, pefloxacine, norfloxacine, loméfloxacine), troisième (lévofloxacine) et quatrième génération (moxifloxacine, delafloxacine) en fonction de l'élargissement progressif de leur activité antimicrobienne (1,3,5–11).

A l'échelle mondiale, la fréquence d'utilisation des FQ est considérable et, par conséquent, elle est associée à des taux croissants de résistance. Pour exemple, en 2023, la consommation de quinolones représentait 8 à 9 % de la consommation totale d'antibiotiques en Italie et en Espagne. Ce taux étant de l'ordre de 5 %, en France, ce qui est inférieur à la moyenne européenne (7 %) et comparable à celui de l'Allemagne (12).

Les FQ peuvent être à l'origine d'effets indésirables (8) comme l'infection à *Clostridium difficile* (13), l'hépatotoxicité (14), la neuropathie (15), l'altération de l'état mental, les convulsions (16), la pseudotumeur cérébrale (17), les exacerbations de myasthénie grave (18), l'allongement de l'intervalle QT (19), l'anévrisme et la dissection aortique (20), la dysglycémie (21), le décollement de la rétine (22), la tendinopathie et autres troubles tendineux (rupture des tendons, en particulier le tendon d'Achille) (23).

En 2016, l'agence américaine des médicaments (FDA) a réalisé une revue des effets indésirables des FQ chez les patients traités par voie systémique qui l'a amenée à restreindre leur utilisation pour traiter les infections moins sévères comme les sinusites aiguës, les bronchites aiguës et les infections urinaires non compliquées (24).

Parallèlement, en France, plusieurs actions et recommandations thérapeutiques ont été établies et mises à jour au cours de ces dernières années par divers organismes de santé publique afin de limiter les risques associés aux FQ. En 2015, la norfloxacine, l'enoxacine et la loméfloxacine ont été retirées de la stratégie thérapeutique des infections urinaires bactériennes (25). En 2016, l'Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé de ne plus utiliser les FQ dans la prévention des infections récidivantes des voies urinaires basses, notamment pour les cystites et les pyélonéphrites (26). En 2021, la lévofloxacine et la ciprofloxacine ont été ajoutées dans la prise en charge de certaines infections bactériennes, comme la pyélonéphrite aiguë chez la femme, la pyélonéphrite aiguë ou l'infection urinaire chez l'homme, l'infection à *Helicobacter pylori* résistante, et la diverticulite aiguë sigmoïdienne non compliquée. De plus, un déremboursement de plusieurs FQ de 2^{de} génération

comme l'enoxacine, la norfloxacin et la loméfloxacin a été mis en place, en France, entre 2016 et 2019.

Suite à la persistance et à la gravité de certains effets indésirables, pouvant être invalidants et potentiellement irréversibles, le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a réévalué en 2017 le rapport bénéfice/risque des quinolones et des FQ, recommandant la restriction de leurs indications thérapeutiques. Par ailleurs, en 2019, le PRAC a jugé que le rapport bénéfice/risque des quinolones était désormais défavorable. L'EMA a également procédé à une réévaluation du rapport bénéfice/risque des FQ, conduisant à restreindre significativement leurs indications thérapeutiques et à actualiser leur profil de sécurité d'emploi. Depuis, ces antibiotiques doivent être réservés uniquement au traitement des infections bactériennes sévères pour lesquelles leur utilisation est indispensable, et après avoir évalué minutieusement les bénéfices et les risques encourus par chaque patient. Ils doivent également être évités lorsque d'autres antibiotiques peuvent être prescrits à leur place. Ainsi, les AMM des FQ ont été modifiées suite à cette réévaluation (10).

Depuis 2018, l'ANSM diffuse les informations concernant le bon usage et les effets indésirables des FQ auprès des professionnels de santé (PS), des prescripteurs, des pharmaciens ainsi que du grand public. Divers communiqués ont été réalisés à travers des congrès, des courriers, et un dossier thématique informatif, accessible via un QR code apposé sur les boîtes de FQ, a été publié sur son site internet (10). En 2022, l'ANSM a également développé un système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM), implémenté dans des logiciels d'aide à la prescription (LAP) et à la dispensation (LAD) des FQ (27).

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail était d'évaluer, sur une échelle nationale, l'utilisation des FQ à usage systémique administrées par voie orale, et de décrire l'évolution de leur consommation en France sur les dix dernières années, entre 2014 et 2023, à partir des données exhaustives du Système National des Données de Santé (SNDS).

2. MÉTHODES

2.1. Design et période d'observation de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle, répétée annuellement, sur l'utilisation des FQ par voie orale, en France, sur la période allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2023.

2.2. Source de données

Cette étude a été réalisée en utilisant les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Cette base couvre l'essentiel des assurés sociaux en France soit environ 66 millions de personnes et 99 % de la population française. Chaque individu y est distingué par un identifiant anonyme unique.

Le SNDS contient, entre autres, toutes les données individuelles relatives aux remboursements de soins réalisés dans le secteur ambulatoire, à l'échelle nationale. Il fournit également des données démographiques sur les bénéficiaires et sur les dates de décès ainsi que des informations sur la délivrance des médicaments remboursés (utilisation du code identifiant de présentation (CIP 13) et de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)), les consultations médicales (médecins généralistes ou spécialistes / libéraux ou exerçant en milieu hospitalier) et paramédicales réalisées en ville, les actes médicaux (utilisation du code classification commune des actes médicaux (CCAM)), les actes biologiques (classés selon la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)), les ALD (Affection de longue durée) et autres motifs d'exonération du ticket modérateur (invalidité, maladie professionnelle, accident du travail).

2.3. Population d'étude

2.3.1. Critères d'inclusion

Cette étude incluait toute personne, en France métropolitaine et dans les départements et régions d'outre-mer (DOM), affiliée à l'assurance maladie, ayant eu au moins une délivrance de FQ par voie orale (code ATC: J01MA) en ville au cours de la période d'observation située entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 décembre 2023 et pour laquelle l'âge et le sexe ont été bien renseignés.

2.3.2. Critères d'exclusion

Toutes les personnes exposées à la pefloxacinine (code ATC: J01MA03) (~0,0 % des délivrances) ou aux FQ par voie parentérale (0,04 % des délivrances) ont été exclues mais également les utilisateurs de FQ résidant à l'étranger (0,2 % des délivrances) ou dans les collectivités d'outre-mer (COM) (0,1 % des délivrances).

2.4. Exposition d'intérêt et identification des utilisateurs de fluoroquinolones

L'exposition d'intérêt étudiée dans ce travail concernait les FQ administrés par voie orale, identifiés par le code ATC « J01MA ». Sur la période étudiée pour ce travail, les FQ toujours autorisées en France pour une utilisation par voie orale sont les suivantes: la ciprofloxacine (2^{ème} génération), la loméfloxacine (2^{ème} génération), l'ofloxacine (2^{ème} génération), la norfloxacine (2^{ème} génération), la lévofloxacine (3^{ème} génération), la moxifloxacine (4^{ème} génération, commercialisée depuis 2002), et la delafloxacine (4^{ème} génération, autorisée en Europe en 2019) (10) (11). A noter que l'énoxacinine

(2^{ème} génération) a été étudiée dans ce travail mais elle n’est plus une FQ disponible en France depuis 2015.

Le **Tableau 1**, ci-dessous, résume les informations générales concernant les différentes molécules retenues pour ce travail (codes ATC, libellés, classification par générations, dates de début et d’arrêt de leur commercialisation en France, le cas échéant). À noter qu’aucune délivrance de la delafloxacin n’a été retrouvée dans le SNDS de 2014 à 2023. De ce fait, cette substance n’a pas été étudiée dans le cadre de cette étude.

Pour chaque année d’observation, du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2023, un sujet était considéré comme utilisateur de FQ par voie orale s’il avait reçu au moins une délivrance de ces FQ qui a eu lieu en ville au cours de l’année.

Les médicaments contenant une FQ et administrés par voie orale ont été détaillés dans l’**Annexe 1** (présentations (codes CIP 13) et molécules ATC 5).

Tableau 1: Classification et statut de commercialisation des fluoroquinolones à usage systémique (J01MA)

ATC code	Molécule	Génération	Date AMM	Dates de commercialisation		Dates de remboursement	
				Début	Fin	Début	Fin
J01MA01	Ofloxacin	2	30/07/1986	14/11/1989		12/11/1989	
J01MA02	Ciprofloxacine	2	24/07/1987	07/03/1990		07/08/1994	
J01MA04	Enoxacin	2	03/05/1988	05/04/1993	26/10/2015	21/02/1993	15/06/2017
J01MA06	Norfloxacine	2	20/02/1985	07/04/1986	27/10/2022	09/03/1986	23/06/2019
J01MA07	Loméfloxacine	2	09/09/1994	28/12/1994	24/08/2022	29/10/1994	23/06/2019
J01MA12	Lévofloxacine	3	30/12/1998	21/09/2000		08/09/2000	
J01MA14	Moxifloxacine	4	31/08/2001	04/06/2002		27/04/2002	

Sources: (1) Norwegian Institute of Public Health (NIPH) pour la classification ATC suivant le Centre collaborateur de l’OMS pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques; https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/; (2) Rapport ANSM sur la consommation des antibiotiques entre 2000,2020; (3) Données MedicAM de dépenses de médicaments remboursés par l’assurance maladie, délivrés par le réseau officinal de ville (2012-2023); (4) https://nam-pgs.anism-intra.fr/appli_shiny/MED_PROD/

2.5. Co-variables étudiées

Les co-variables considérées pour cette étude ont été les suivantes:

- **Variables sociodémographiques:** âge, sexe, région de résidence, indice de défavorisation sociale (Fdep). L’âge a été divisé en 5 catégories (0 à 19 ans; 20 à 39 ans; 40 à 59 ans; 60 à 74 ans; plus de 75 ans). Le Fdep est un indicateur socio-économique établi pour chaque commune allant de 1 (les moins défavorisées) jusqu’à 5 (les plus défavorisées). Cet indice n’est pas affiné pour les DOM dans le SNDS, il a été uniquement calculé pour les utilisateurs résidant dans les régions de la France métropolitaine.

- **Variabes sur les prescripteurs de FQ:** statut libéral ou hospitalier et spécialités des prescripteurs libéraux.

Pour chacune des années de 2014 à 2023, les caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs de FQ ont été établies l'année de leur délivrance, et les informations concernant les prescripteurs ont été prises en compte pour chacune des délivrances de FQ.

2.6. Analyses statistiques

La consommation des FQ par voie orale a d'abord été évaluée pour chaque année de 2014 à 2023, à la fois en termes de nombre d'utilisateurs et de délivrances, puis en nombre d'utilisateurs stratifié sur le sexe, les catégories d'âge et le Fdep. Les analyses effectuées en fonction des caractéristiques des FQ (types de molécule, classification par générations) et des caractéristiques des prescripteurs (statut hospitalier ou libéral, spécialité) ont considéré la consommation en termes de nombre de délivrances ou en nombre de boîtes.

Les taux d'incidence bruts, spécifiques à chaque catégorie d'âge et de sexe, ont été calculés en divisant le nombre d'utilisateurs de FQ observés durant une année donnée par l'effectif de la population exposée pendant cette même année (estimations selon l'INSEE), puis multipliés par 1 000 pour être exprimés en 1 000 personnes-années (PA).

Pour chaque année de 2014 à 2023, les taux d'incidence standardisés selon l'âge et le sexe ont été évalués pour l'ensemble de la population française, ainsi que pour toutes les strates définies par les différentes caractéristiques sociodémographiques mais aussi celles des FQ et des prescripteurs. Ces taux standardisés ont été calculés comme une somme pondérée des taux d'incidence bruts spécifiques à l'âge et au sexe. La structure par âge et par sexe de la population française de 2023, estimée par l'INSEE, a servi de référence standard pour le calcul annuel des taux d'incidence. Tous les taux standardisés ont été estimés pour 1 000 PA.

Les calculs des taux standardisés en fonction des régions françaises ont été estimés uniquement pour les années 2014, 2019 et 2023.

3. RÉSULTATS

3.1. Utilisation des fluoroquinolones par voie orale en France entre 2014 et 2023

L'évolution en France, entre 2014 et 2023, du nombre d'utilisateurs et de délivrances annuels de FQ par voie orale en secteur de ville est présentée dans la **Figure 1**. L'utilisation de ces traitements a connu une baisse régulière et considérable de plus de 50 % sur cette période, avec environ 4,8 millions de délivrances de FQ (correspondant à 3,5 millions de personnes) enregistrées en 2014 versus 2,2 millions de délivrances (correspondant à 1,7 millions de personnes) en 2023.

De cette courbe chronologique, trois périodes se distinguaient. De 2014 à 2019 une forte baisse de la consommation de FQ en France a été observée ($\approx -40\%$), diminution qui s'est poursuivie en 2020 (début de la pandémie de COVID-19 avec confinements). Puis s'est ensuivie une période de stabilité de la consommation entre 2020 et 2022 correspondant à la période pandémique de COVID-19 sans confinement (à noter une très légère hausse de la consommation en 2022). Enfin, une reprise de la diminution de l'utilisation de FQ a été constatée après 2022.

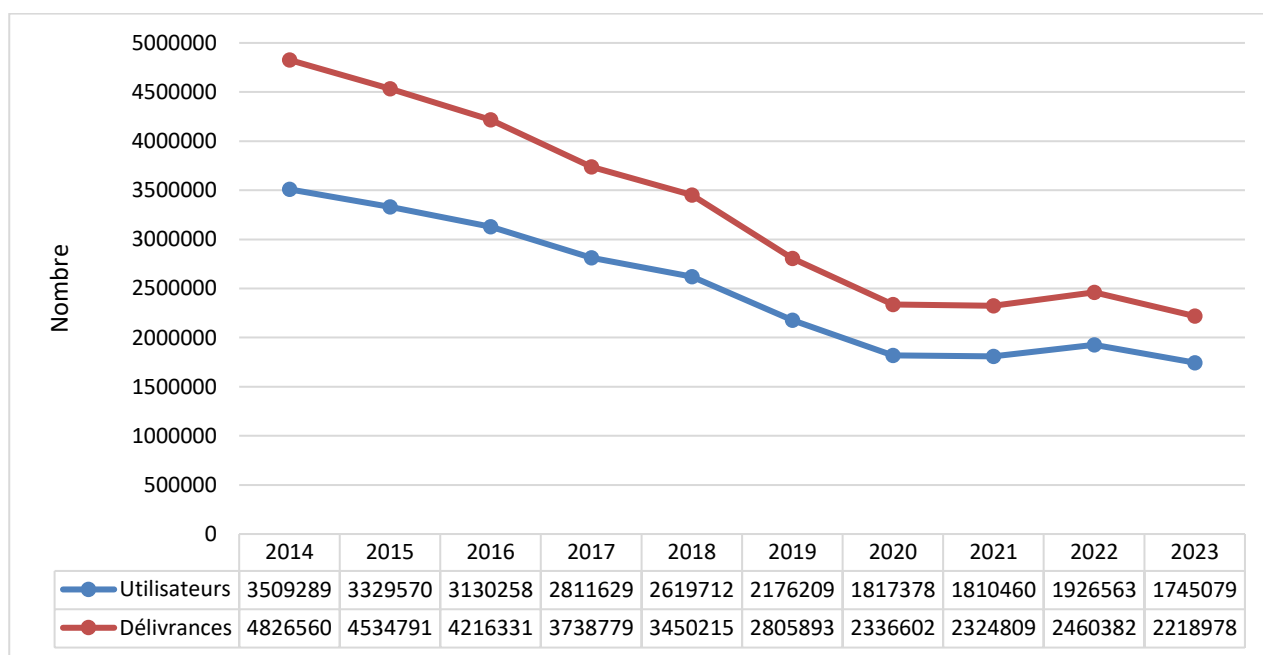


Figure 1: Evolution de la consommation de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 en nombre d'utilisateurs et de délivrances

De manière identique, une réduction de plus de 50 % a été constatée pour les taux d'incidence d'utilisateurs de FQ standardisés selon le sexe et l'âge, en France, entre 2014 et 2023. Les taux standardisés estimés pour l'ensemble de la population française variaient de 54,9 [IC 95%: 54,8-55,0] utilisateurs de FQ pour 1 000 habitants en 2014 à 25,6 [25,6-25,7] utilisateurs de FQ pour 1000 habitants en 2023 (**Figure 2**).

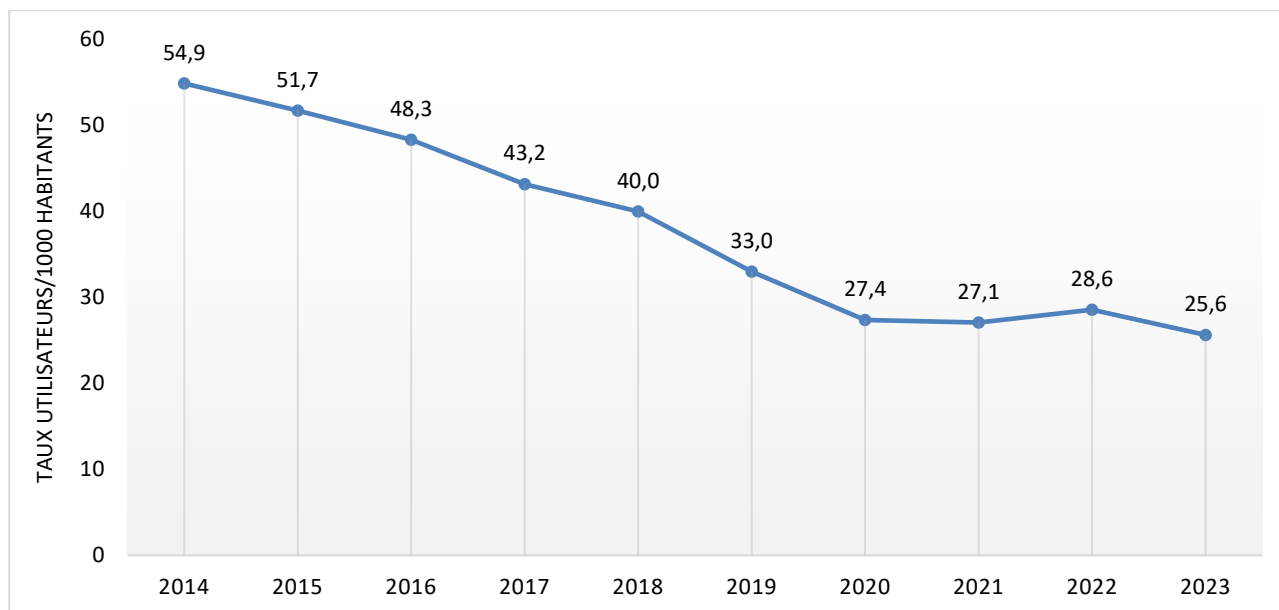


Figure 2: Évolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge et le sexe des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 pour l'ensemble de la population française

Entre 2014 et 2023, on constate également une baisse de 47 % du nombre d'utilisateurs ayant reçu une seule délivrance de FQ par voie orale, ainsi que des délivrances répétées, avec des baisses respectives de 58 %, 66 % et 71 % pour deux, trois ou quatre délivrances et plus par utilisateur et par an (**Tableau 2**).

Tableau 2: Répartition et évolution du nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon le nombre de délivrances reçues par année de 2014 à 2023

	Nombre d'utilisateurs de FQ ayant reçu :				Nombre total d'utilisateurs
	1 délivrance/an	2 délivrances/an	3 délivrances/an	4 délivrances et plus/an	
2014	2 667 339	583 914	157 838	100 198	3 509 289
2015	2 551 541	544 770	143 937	89 322	3 329 570
2016	2 422 726	499 525	129 233	78 774	3 130 258
2017	2 202 619	434 025	109 501	65 484	2 811 629
2018	2 068 478	397 144	96 868	57 222	2 619 712
2019	1 744 396	318 460	72 682	40 671	2 176 209
2020	1 460 865	263 905	59 547	33 061	1 817 378
2021	1 455 978	262 833	59 226	32 423	1 810 460
2022	1 556 619	274 908	61 420	33 616	1 926 563
2023	1 414 809	247 624	53 526	29 120	1 745 079
Evolution 2014-2023	- 47 %	- 58 %	- 66 %	- 71 %	- 50 %

FQ: Fluoroquinolones

D'autre part, une sous-analyse a été faite pour évaluer le nombre de délivrances d'antibiotiques (codes ATC J01), à l'exception des quinolones (codes ATC J01M), dans le mois et les 3 mois qui précèdent une délivrance de FQ chez les utilisateurs de FQ par voie orale en 2014, 2019 et 2023. En

moyenne, 24 % et 40 % des utilisateurs de FQ par voie orale ont eu au moins une délivrance d'antibiotique respectivement dans le mois et les 3 mois qui précèdent leur délivrance de FQ (Annexe 2).

3.2. Caractéristiques socio-démographiques des utilisateurs de fluoroquinolones

3.2.1. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur l'âge en fonction du sexe

La diminution de l'utilisation des FQ par voie orale, observée entre 2014 et 2023 au sein de la population générale, a été constatée chez les femmes et les hommes, avec une réduction de 63 % de cette utilisation parmi les femmes et de 25 % parmi les hommes durant cette période (Figure 3).

Toutefois, la prédominance de l'utilisation féminine observée jusqu'en 2019 a diminué très significativement sur cette période, pour quasiment disparaître après 2019. En effet, le ratio femme/homme était deux fois plus important en 2014 qu'en 2023 (2,08 en 2014 ; 1,31 en 2019 ; 1,16 en 2020 et 1,03 en 2023).

En 2014, les taux d'incidence standardisés sur l'âge étaient de 71 et 38 utilisateurs de FQ pour 1 000 habitants concernant les femmes et les hommes respectivement. En 2019, ces chiffres avaient chuté à 36 et 30 utilisateurs de FQ pour 1 000 habitants respectivement pour les femmes et les hommes. A partir de 2020, les différences de consommation de FQ entre hommes et femmes ont commencé nettement à s'atténuer (28 versus 26 utilisateurs pour 1 000 habitants chez les femmes et les hommes respectivement) (Figure 4).

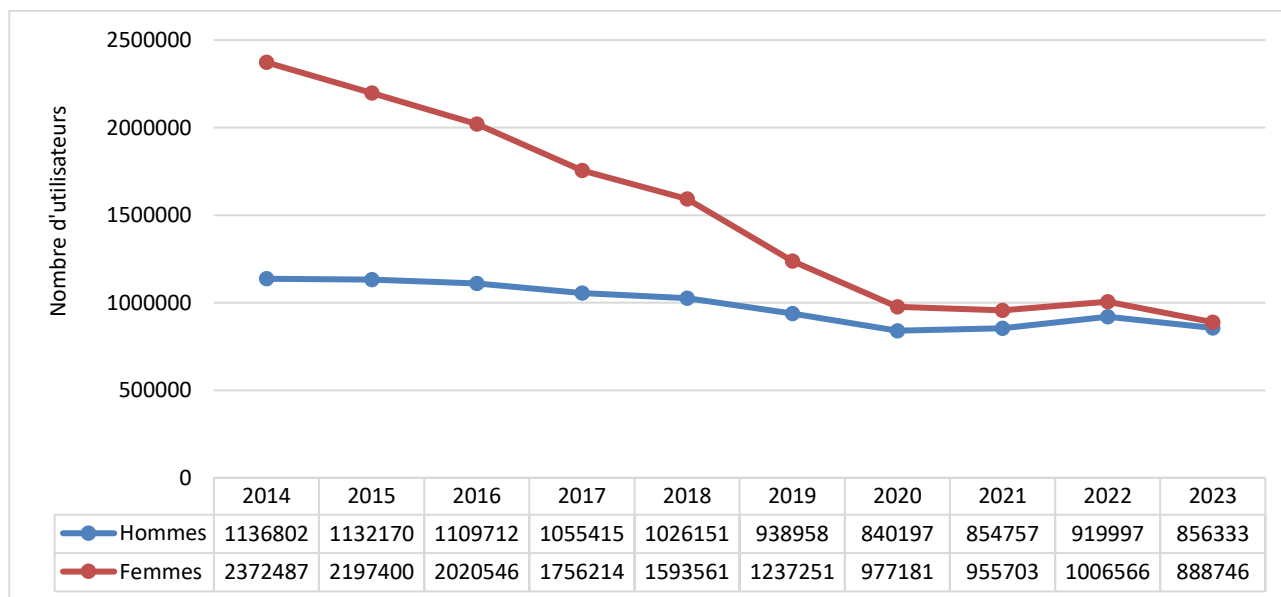


Figure 3: Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale en fonction du sexe de 2014 à 2023

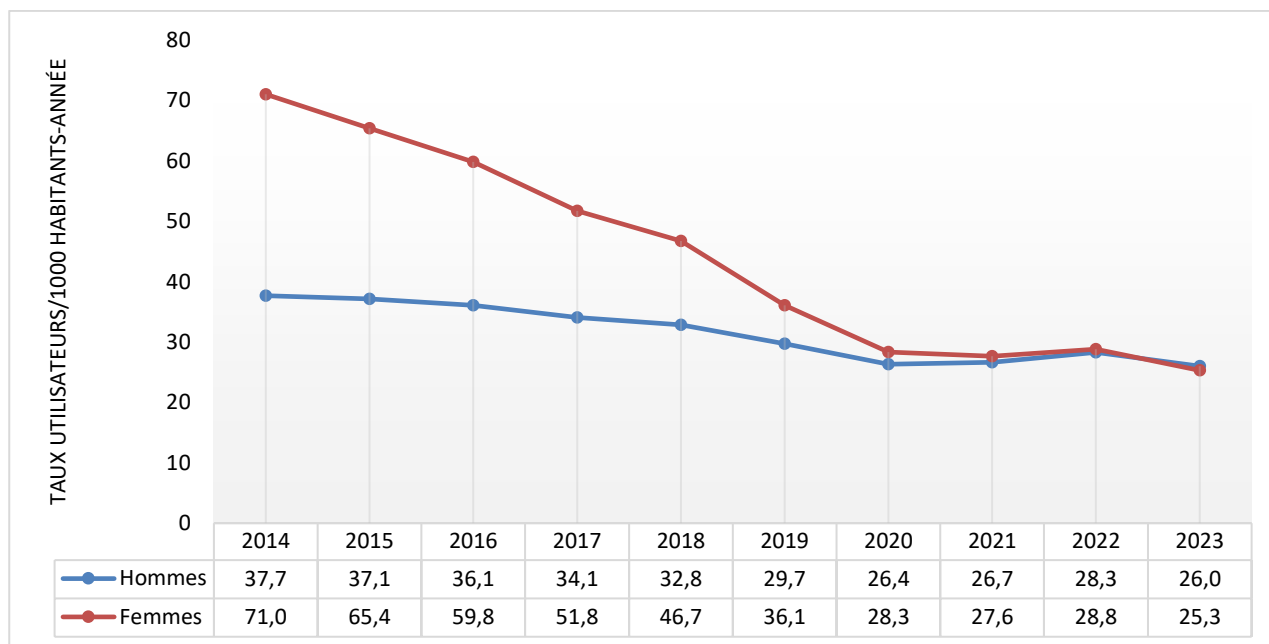


Figure 4: Evolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge selon le sexe des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023

3.2.2. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur le sexe par catégories d'âge

L'âge moyen des utilisateurs était de 54,8 ans ($\pm 20,2$) en 2014 versus 58,2 ans ($\pm 19,9$) en 2023. De 2014 à 2018, la population des adultes âgés entre 40 et 59 ans était la plus concernée par la prescription de FQ, suivie par la tranche des 60 à 74 ans. Ce constat s'était inversé après 2019, la consommation de FQ chez les personnes âgées de 60 à 74 ans ayant moins diminué que celle des 40 à 59 ans. De la même manière, l'utilisation des FQ chez les plus de 75 ans, qui était plus basse avant 2019 par rapport aux 20 à 59 ans, avait moins diminué relativement à ce dernier groupe après 2019. Par ailleurs, l'utilisation de FQ chez les jeunes de moins de 19 ans restait de loin la plus faible ($\approx 3\%$). Entre 2014 et 2023, une baisse d'utilisation de 40 % environ a été observée chez les personnes âgées de 60 ans et plus, et de près de 60 % chez les 20 à 59 ans. La diminution de l'utilisation la plus marquée concernait la tranche d'âge des jeunes de moins de 19 ans (64 %) (Figure 5).

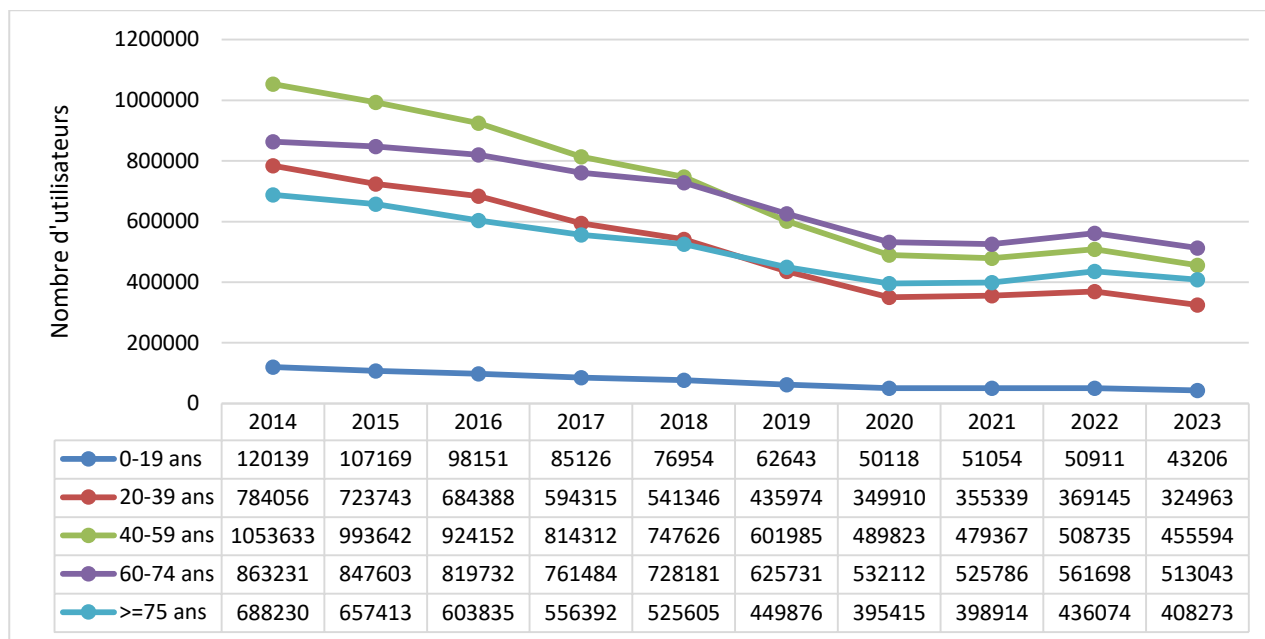


Figure 5: Evolution du nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale par catégories d'âge de 2014 à 2023

L'évolution, de 2014 à 2023, des taux d'incidence standardisés sur le sexe selon les catégories d'âge des utilisateurs de FQ par voie orale sont montrés dans la **Figure 6**. Quelle que soit la catégorie d'âge, les taux d'incidence des utilisateurs pour 1000 habitants avaient chuté, entre 2014 et 2023. Ils avaient baissé de 7,4 à 2,7 pour 1 000 pour la catégorie de 0-19 ans, de 48,7 à 20,4 pour 1 000 pour les 20-39 ans, de 59,3 à 26,1 pour 1 000 pour les 40-59 ans, de 86,6 à 43,4 pour mille pour les 60-74 ans et de 114,6 à 59,6 pour mille pour les plus de 75 ans. Là aussi, la baisse la plus significative des taux d'utilisateurs était celle des moins de 19 ans (- 63,5 %) suivie de celle des catégories de 20 à 39 ans et de 40 à 59 ans (- 58,1 % et 56 % respectivement).

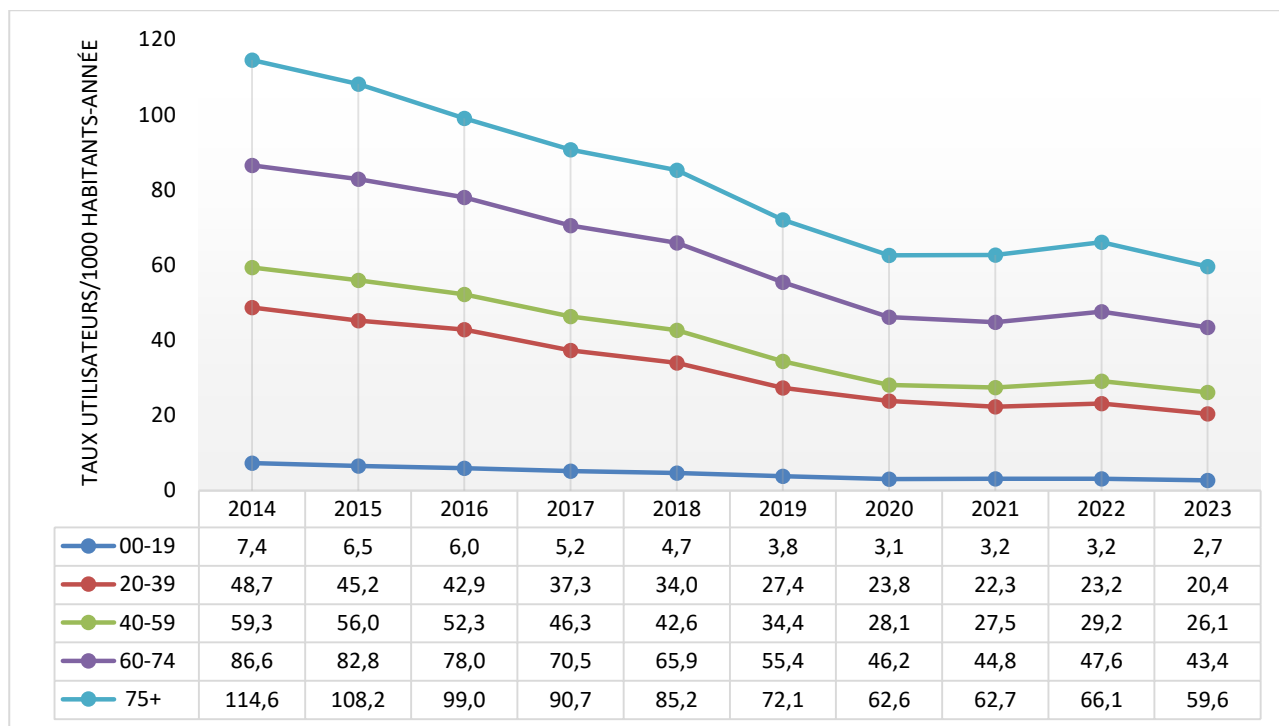


Figure 6: Evolution des taux standardisés sur le sexe selon les catégories d'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023

3.2.3. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur le sexe et l'âge par indice de défavorisation sociale (Fdep)

Pour chaque année entre 2014 et 2023, la répartition du nombre des utilisateurs de FQ, dans la France métropolitaine, selon leur Fdep est montrée dans la **Figure 7**. Le nombre d'utilisateurs de FQ semblait diminuer pour toutes les catégories entre 2014 et 2019. Cependant, sur toute la période 2014-2023, on pouvait constater que la part moyenne des utilisateurs de FQ chez les personnes résidant dans les communes les plus défavorisées socialement (Fdep entre 3 et 5) était plus élevée par rapport à celles résidant dans les communes les moins défavorisées socialement (Fdep de 1 et 2) (61 % versus 39 % respectivement).

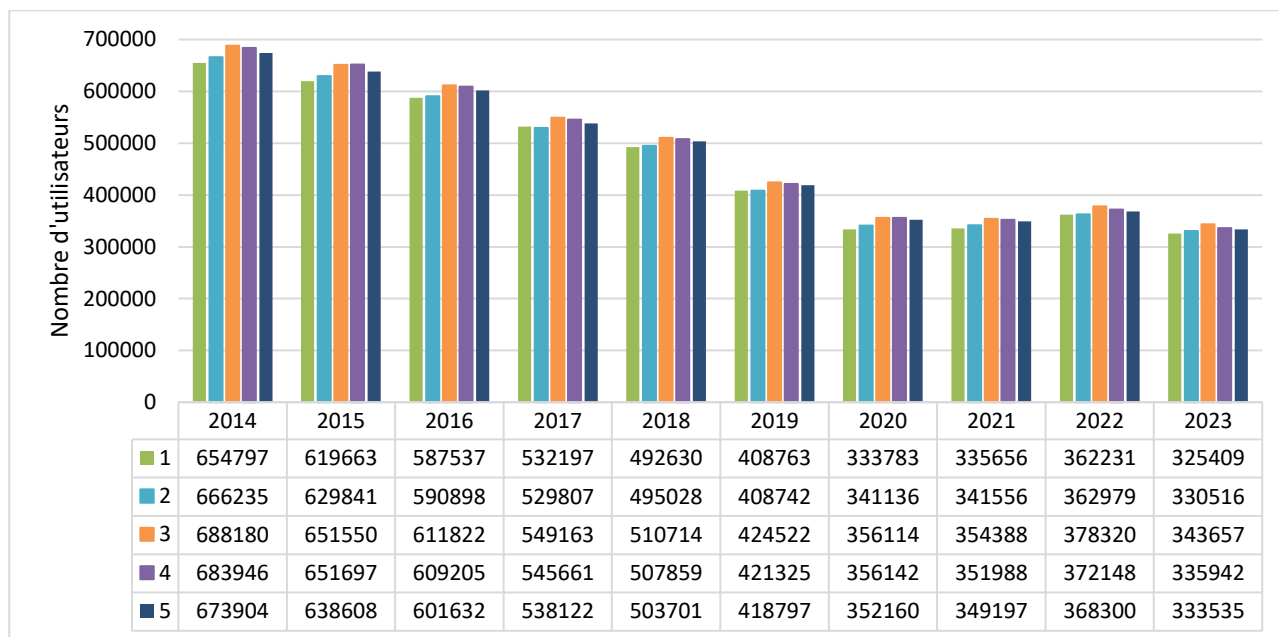


Figure 7: Répartition des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale en France métropolitaine selon leur indice de défavorisation sociale

En observant les taux d'incidence standardisés sur l'âge et le sexe d'utilisateurs des FQ selon leur Fdep, aucune différence significative n'était apparue entre les différentes catégories concernant l'utilisation des FQ entre 2014 et 2023. En effet, le taux d'utilisateurs résidant dans les communes les plus défavorisées socialement (Fdep entre 3 et 5) passait en moyenne de 11 utilisateurs à 5 utilisateurs pour 1000 habitants respectivement en 2014 et en 2023. Pour ceux résidant dans les communes les plus favorisées socialement (Fdep de 1 et 2) ce taux diminuait en moyenne de 10 à 5 utilisateurs pour 1000 habitants en 2014 et 2023 respectivement (**Figure 8**).

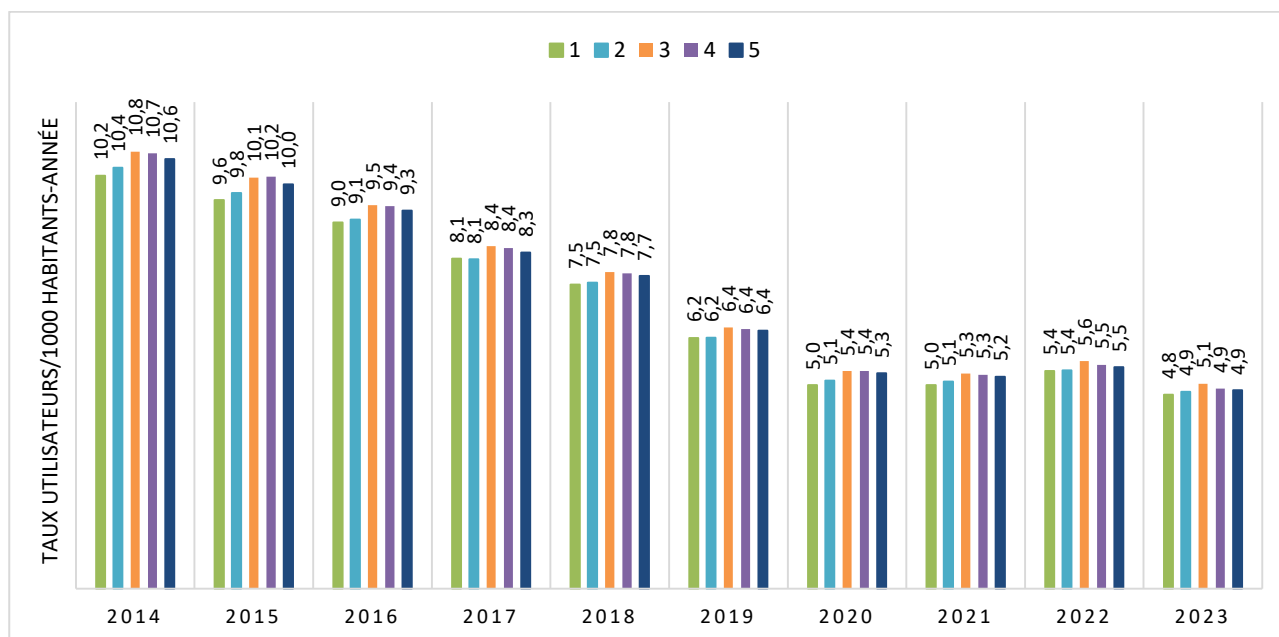


Figure 8: Taux standardisés sur le sexe et l'âge par indice de défavorisation sociale des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale en France métropolitaine de 2014 à 2023

3.2.4. Taux bruts et standardisés des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale pour 1000 personnes-années par région pour les années 2014, 2019 et 2023

Pour rappel, les taux d'incidence bruts et standardisés sur l'âge et le sexe des utilisateurs de FQ selon leur région de résidence ont été estimés pour les années 2014, 2019 et 2023 (**Tableau 3**).

La **Figure 9** illustre les taux d'incidence standardisés des utilisateurs de FQ selon leur région de résidence pour les trois années 2014, 2019 et 2023. Le changement de couleur du plus foncé au plus clair avec les années reflétait une baisse significative d'utilisation des FQ, en France, de 2014 à 2023. Une baisse de plus de 50 % des taux d'incidence était observée de 2014 à 2023 dans l'ensemble des régions de la métropole, les diminutions les plus importantes étant notifiées en Bretagne (- 60 %) et en Pays de la Loire (- 58 %). Pour les DOM, on remarquait également une baisse d'environ 50 % des taux d'incidence pour La Réunion, la Guyane et la Guadeloupe entre 2014 et 2023. Cette diminution était moins importante concernant la Guyane (44 %) et surtout la Martinique (31 %).

En France métropolitaine, les régions de l'ouest présentaient les taux d'utilisateurs de FQ les plus bas : les Pays de la Loire (48,9 à 20,3 pour 1 000 PA respectivement en 2014 et 2023), la Bretagne (52,0 à 20,9 pour 1 000 PA) et l'Île de France (45,8 à 22,7 pour 1 000 PA). En revanche, les régions du sud de la France affichaient les taux les plus élevés : la Provence-Alpes-Côte d'Azur (66,9 à 33,9 pour 1 000 PA), la Corse (66,1 à 32,2 pour 1 000 PA) et l'Occitanie (69,1 à 30,7 pour 1 000 PA). Parmi les DOM, hormis Mayotte, le taux d'utilisateurs de FQ le plus bas estimé en 2023 était celui de la Guyane (13,3 pour 1 000 PA) et le plus élevé était celui de la Martinique (31,7 pour 1 000 PA).

Tableau 3: Taux bruts et standardisés des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon les régions pour les années 2014, 2019 et 2023

Année	Population étudiée			Population de référence (2023)		Taux standardisés (IC 95%)
	Nombre d'utilisateurs observés de FQ	Population-année	Taux bruts d'utilisateurs pour 1000 habitants	Nombre d'utilisateurs attendus de FQ	Population-année	
2014						
Guadeloupe	175 89	400 186	44,0	18 491	375 845	49,2 (48,5 - 49,9)
Martinique	18 085	393 911	45,9	17 616	347 686	50,7 (49,9 - 51,4)
Guyane	6 078	252 338	24,1	7 826	301 099	26,0 (25,3 - 26,7)
La Réunion	40 489	842 767	48,0	45 368	873 102	52,0 (51,4 - 52,5)
Mayotte	1 314	223 713	5,9	1 866	310 022	6,0 (5,7 - 6,3)
Ile de France	536 013	12 027 565	44,6	566 509	12 358 932	45,8 (45,7 - 46,0)
Centre-Val-de Loire	130 439	2 577 435	50,6	133 984	2 572 278	52,1 (51,8 - 52,4)
Bourgogne-Franche-Comté	142 112	2 820 623	50,4	145 502	2 786 296	52,2 (51,9 - 52,5)
Normandie	173 441	3 335 645	52,0	178 992	3 317 023	54,0 (53,7 - 54,2)
Hauts-de-France	308 782	6 006 156	51,4	320 526	5 980 697	53,6 (53,4 - 53,8)
Grand Est	315 929	5 554 645	56,9	328 490	5 562 262	59,1 (58,8 - 59,3)
Pays de la Loire	173 803	3 690 833	47,1	191 095	3 907 426	48,9 (48,7 - 49,1)
Bretagne	164 108	3 276 543	50,1	178 323	3 429 882	52,0 (51,7 - 52,2)
Nouvelle Aquitaine	355 770	5 879 144	60,5	380 722	6 110 365	62,3 (62,1 - 62,5)
Occitanie	384 875	5 730 753	67,2	421 421	6 101 005	69,1 (68,9 - 69,3)
Auvergne-Rhône-Alpes	397 304	7 820 966	50,8	428 652	8 197 325	52,3 (52,1 - 52,5)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	322 551	4 983 438	64,7	345 271	5 160 091	66,9 (66,7 - 67,1)
Corse	20 607	324 212	63,6	23 214	351 255	66,1 (65,2 - 67,0)
2019						
Guadeloupe	12 494	384 239	32,5	12 854	375 845	34,2 (33,6 - 34,8)
Martinique	13 039	364 508	35,8	12 970	347 686	37,3 (36,7 - 37,9)
Guyane	4 937	281 678	17,5	5 485	301 099	18,2 (17,7 - 18,7)

La Réunion	26 170	861 210	30,4	27 611	873 102	31,6 (31,2 - 32,0)
Mayotte	1 687	269 576	6,3	1 939	310 022	6,3 (6,0 - 6,6)
Ile de France	345 035	12 262 544	28,1	354 437	12 358 932	28,7 (28,6 - 28,8)
Centre-Val-de Loire	82 169	2 573 180	31,9	83 534	2 572 278	32,5 (32,3 - 32,7)
Bourgogne-Franche-Comté	88 104	2 805 580	31,4	89 199	2 786 296	32,0 (31,8 - 32,2)
Normandie	104 216	3 325 032	31,3	105 991	3 317 023	32,0 (31,8 - 32,1)
Hauts-de-France	193 156	6 004 947	32,2	196 935	5 980 697	32,9 (32,8 - 33,1)
Grand Est	195 513	5 556 219	35,2	199 534	5 562 262	35,9 (35,7 - 36,0)
Pays de la Loire	99 943	3 806 461	26,3	104 902	3 907 426	26,8 (26,7 - 27,0)
Bretagne	92 631	3 354 854	27,6	96 923	3 429 882	28,3 (28,1 - 28,4)
Nouvelle Aquitaine	223 258	6 010 289	37,1	230 855	6 110 365	37,8 (37,6 - 37,9)
Occitanie	237 340	5 933 185	40,0	248 157	6 101 005	40,7 (40,5 - 40,8)
Auvergne-Rhône-Alpes	236 046	8 042 936	29,3	244 757	8 197 325	29,9 (29,7 - 30,0)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	205 868	5 081 101	40,5	213 417	5 160 091	41,4 (41,2 - 41,5)
Corse	14 603	340 440	42,9	15 364	351 255	43,7 (43,0 - 44,4)
2023						
Guadeloupe	9 872	375 845	26,3	9 872	375 845	26,3 (25,7 - 26,8)
Martinique	11 011	347 686	31,7	11 011	347 686	31,7 (31,1 - 32,3)
Guyane	4 020	301 099	13,4	4 020	301 099	13,4 (12,9 - 13,8)
La Réunion	20 585	873 102	23,6	20 585	873 102	23,6 (23,3 - 23,9)
Mayotte	1 786	310 022	5,8	1 786	310 022	5,8 (5,5 - 6,0)
Ile de France	280 078	12 358 932	22,7	280 078	12 358 932	22,7 (22,6 - 22,7)
Centre-Val-de Loire	63 347	2 572 278	24,6	63 347	2 572 278	24,6 (24,4 - 24,8)
Bourgogne-Franche-Comté	70 866	2 786 296	25,4	70 866	2 786 296	25,4 (25,2 - 25,6)
Normandie	84 624	3 317 023	25,5	84 624	3 317 023	25,5 (25,3 - 25,7)
Hauts-de-France	155 191	5 980 697	25,9	155 191	5 980 697	25,9 (25,8 - 26,1)
Grand Est	155 272	5 562 262	27,9	155 272	5 562 262	27,9 (27,8 - 28,1)
Pays de la Loire	79 436	3 907 426	20,3	79 436	3 907 426	20,3 (20,2 - 20,5)
Bretagne	71 546	3 429 882	20,9	71 546	3 429 882	20,9 (20,7 - 21,0)
Nouvelle Aquitaine	174 622	6 110 365	28,6	174 622	6 110 365	28,6 (28,4 - 28,7)
Occitanie	187 322	6 101 005	30,7	187 322	6 101 005	30,7 (30,6 - 30,8)

Auvergne-Rhône-Alpes	189 372	8 197 325	23,1	189 372	8 197 325	23,1 (23,0 - 23,2)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	174 810	5 160 091	33,9	174 810	5 160 091	33,9 (33,7 - 34,0)
Corse	11 319	351255	32,2	11 319	351 255	32,2 (31,6 - 32,8)

FQ : Fluoroquinolones, IC: Intervalle de confiance ; Les cellules grises représentent les régions des départements d'outre-mer (DOM) et les autres cellules incolores représentent les régions de la France métropolitaine.

Les taux standardisés par âge et sexe d'utilisation des FQ par voie orale rapportés à la population générale française de 2023 (référence) ont été estimés pour 1 000 personnes-années.

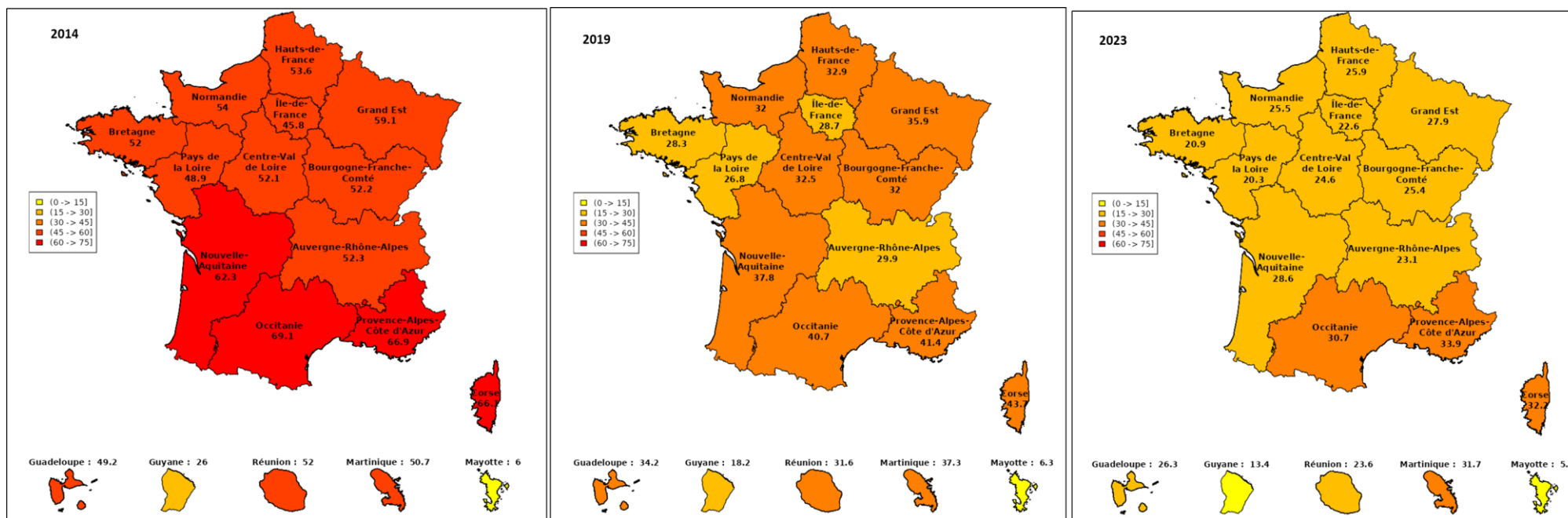


Figure 9: Taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale par région pour 1 000 personnes-années pour les années 2014, 2019 et 2023

3.3. Molécules de fluoroquinolones par voie orale utilisées en France entre 2014 et 2023

3.3.1. Nombre d'utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale et taux d'incidence standardisés sur le sexe et l'âge par molécules

L'évolution du nombre d'utilisateurs selon les différentes molécules de FQ administrées par voie orale, entre 2014 et 2023, est représentée dans la **Figure 10**. Sur l'ensemble de la période, une baisse d'utilisation a été enregistrée pour l'ofloxacine (- 40 %), la ciprofloxacine (- 22 %), la lévofloxacine (- 5 %) et la moxifloxacine (- 72 %). L'utilisation de la norfloxacine et de la loméfloxacine avait chuté (- 86 % et - 79 % respectivement) entre 2014 et 2019 (année d'arrêt de leur remboursement). Quant à l'enoxacine, sa consommation s'est définitivement arrêtée suite à son arrêt de commercialisation en 2015.

Cependant plusieurs scénarios se sont présentés pour illustrer l'évolution de la consommation des quatre molécules encore présentes en 2023 (ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine). Tout d'abord, l'ofloxacine a connu une diminution constante de son utilisation jusqu'en 2023. Puis la ciprofloxacine et la moxifloxacine, après avoir connu une forte diminution de leur consommation jusqu'en 2020, ont enregistré une tendance à l'augmentation de leur utilisation après 2022, même si cette hausse n'a pas atteint le niveau de consommation de 2018. Enfin, la lévofloxacine a présenté une évolution irrégulière de sa consommation au cours de la dernière décennie, avec des pics importants en 2019, en 2021 et 2022 puis à nouveau une baisse observée en 2023 ramenant son utilisation en-dessous des niveaux enregistrés en 2019.

Des évolutions et des tendances similaires ont été observées pour le nombre de délivrances selon les différentes molécules de FQ administrées par voie orale entre 2014 et 2023 (**Annexe 3**).

Les FQ de 2^{ème} génération (ofloxacine et ciprofloxacine) étaient les principales molécules utilisées sur toute la période d'étude de 2014 à 2023 suivies de celles de 3^{ème} génération (lévofloxacine) et enfin celles de 4^{ème} génération (moxifloxacine). La baisse de délivrances de FQ, enregistrée entre 2014 et 2023, était portée par celle de 60 % des FQ de 2^{ème} génération (4,1 millions en 2014 versus 1,6 millions en 2023) puis par celle de 72 % des FQ de 4^{ème} génération (157 307 en 2014 versus 44 300 en 2023). En revanche, le volume de délivrances de FQ de 3^{ème} génération semblait être resté stable, se maintenant autour de 500 000 délivrances par an à l'exception d'un pic exceptionnel en 2022, où ce volume avait atteint jusqu'à 600 000 délivrances (**Annexe 4**).

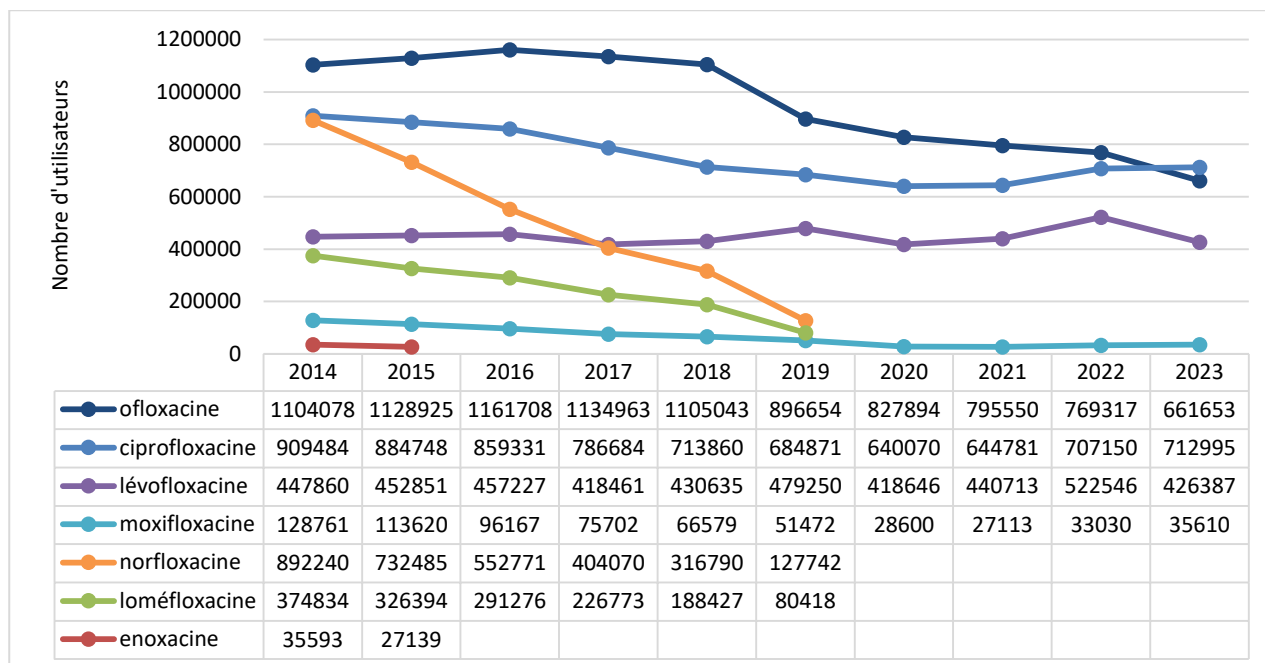


Figure 10: Evolution du nombre annuel d'utilisateurs selon le type de molécules de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023
 * Les utilisateurs d'enoxacin, de norfloxacin et de loméfloxacin, ne sont plus inclus dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

Les trois substances actives les plus utilisées en France, parmi toutes les FQ, étaient l’ofloxacin (28,4 % en 2014 versus 36 % en 2023), la ciprofloxacin (23,4 % en 2014 versus 38,6 % en 2023) et la lévofloxacin (11,5 % en 2014 versus 23,2 % en 2023). A l’inverse, la moxifloxacin restait de loin la molécule la moins utilisée (3,3 % en 2014 versus 1,9 % en 2023) (**Figure 11**).

Tous ces résultats demeuraient identiques en considérant, cette fois, la consommation des différentes FQ non plus en termes de délivrances mais en termes de nombre de boîtes délivrées entre 2014 à 2023 (**Annexe 5**). Les données ont montré que 2,6 millions de boîtes d’ofloxacin avaient été délivrées en 2014 versus 1,4 millions en 2023 ainsi que 1,9 millions de boîtes de ciprofloxacin en 2014 versus 1,5 millions en 2023. Pour la lévofloxacin, le nombre de boîtes délivrées restait stable sur toute la période, avec 1,1 millions de boîtes en moyenne et une légère hausse notifiée entre 2019-2022.

Les taux standardisés d’utilisateurs de FQ par voie orale, pour l’ensemble de la population française, ont été illustrés par type de molécules dans la **Figure 12**. Pour chaque molécule, les taux standardisés pour 1000 habitants étaient en baisse entre 2014 et 2023 : 17,3 versus 9,7 (ofloxacin); 14,3 versus 10,5 (ciprofloxacin); 7,1 versus 6,3 (lévofloxacin); 2 versus 0,5 (moxifloxacin). Pour les molécules déremboursées en 2019, les taux étaient de: 14 versus 1,9 (norfloxacin); 5,7 versus 1,2 utilisateurs (loméfloxacin).

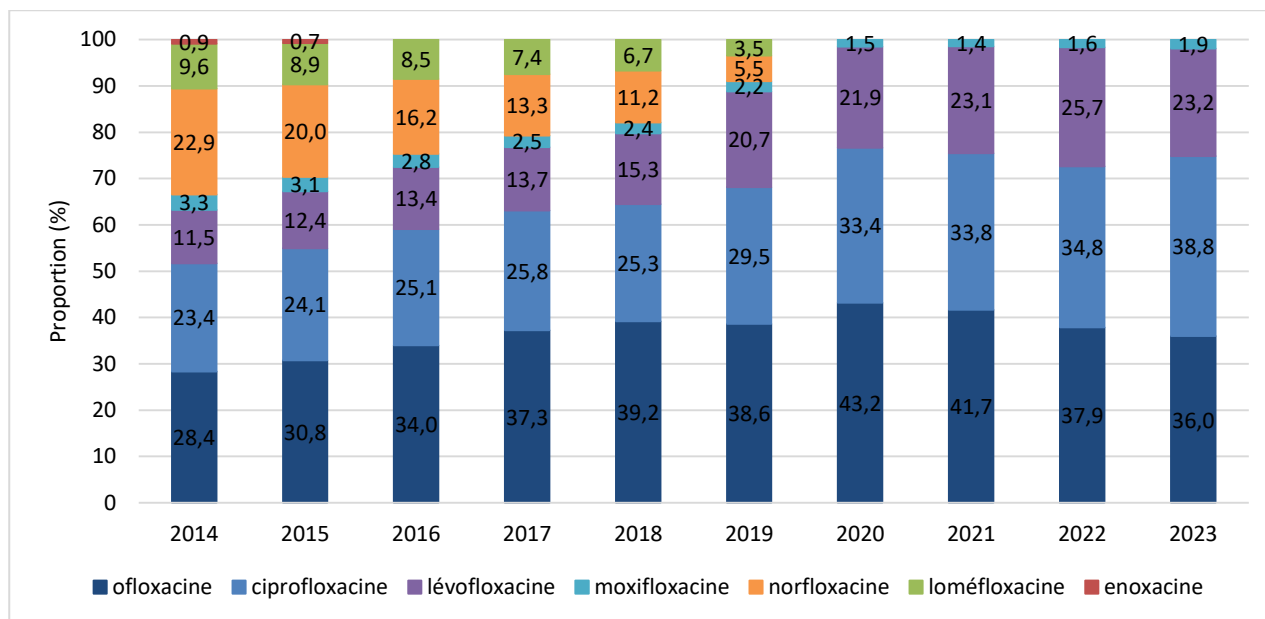


Figure 11: Part des molécules utilisées dans l'ensemble des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023
 * Les utilisateurs d'énoxacin, de norfloxacin et de loméfloxacin, ne sont plus inclus dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

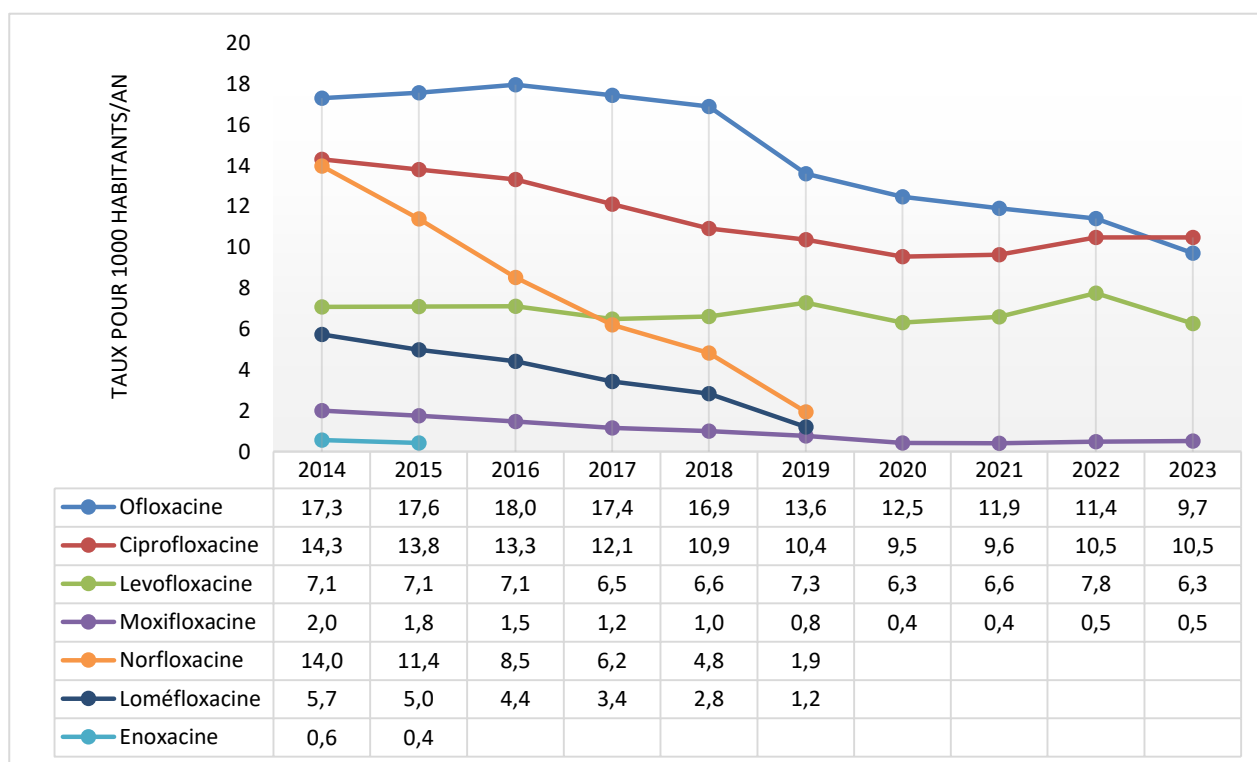


Figure 12: Evolution du taux standardisés sur le sexe et l'âge des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale de 2014 à 2023 par type de molécule
 * Les taux des utilisateurs d'énoxacin, de norfloxacin et de loméfloxacin, ne sont plus inclus dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.3.2. Indice de défavorisation sociale des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon la molécule utilisée

Quand on regardait le rapport du nombre d'utilisateurs de FQ entre l'indice de défavorisation le plus bas («moins défavorisés») et le plus élevé («plus défavorisés») et selon la molécule utilisée, la moxifloxacine semblait être plus utilisée chez les personnes les moins défavorisées socialement que chez les plus défavorisés, et ce, de manière progressive entre 2017 et 2019. En revanche, l'ofloxacine, la lévofloxacine et la loméfloxacine étaient plutôt plus utilisées chez les personnes résidant dans les communes les plus défavorisées que chez les personnes résidant dans les communes les moins défavorisées sur toute la période d'étude (**Tableau 4**).

Tableau 4: Rapport de défavorisation sociale des utilisateurs de fluoroquinolones par voie orale selon les différents types de molécules

Rapport de taux d'incidence de Q1 / Q5 des utilisateurs de FQ							
	Ofloxacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Moxifloxacine	Norfloxacine	Loméfloxacine	Enoxacine
2014	96,3	98,3	91,5	90,9	100,2	97,4	66,5
2015	97,2	97,9	90,5	89,9	99,4	97,6	66,7
2016	97,7	97,9	93,2	93,1	100,6	94,1	-
2017	99,1	99,2	93,9	102,6	101,2	93,0	-
2018	96,5	102,5	93,4	109,5	96,5	88,8	-
2019	91,9	104,0	98,2	113,3	95,1	88,6	-
2020	88,8	99,4	97,7	108,8	-	-	-
2021	90,5	99,9	98,5	107,7	-	-	-
2022	91,8	105,0	96,8	116,9	-	-	-
2023	88,0	105,9	95,5	120,5	-	-	-

FQ : Fluoroquinolones ; Le rapport de défavorisation sociale par molécule a été calculé en divisant le nombre d'utilisateurs de FQ par voie orale habitant dans les communes les moins défavorisées Q1 (par type de FQ)/nombre d'utilisateurs de FQ par voie orale habitant dans les communes les plus défavorisées Q5 (par type de FQ) et en multipliant par 100.

Interprétation des valeurs dans ce tableau: Une valeur supérieure à 100 signifie qu'il y a plus d'utilisateurs des communes les moins défavorisées socialement que d'utilisateurs des communes les plus défavorisées socialement parmi les utilisateurs d'une molécule donnée de FQ. A titre d'exemple, un rapport de 104 pour la ciprofloxacine en 2019, signifie qu'il y a 104 utilisateurs des communes les moins défavorisées socialement pour 100 utilisateurs des communes les plus défavorisées socialement parmi les tous les utilisateurs de ciprofloxacine en 2019.

3.4. Statut et spécialités des prescripteurs de fluoroquinolones par voie orale

3.4.1. Statut des prescripteurs de fluoroquinolones par voie orale entre 2014 et 2023

Les prescripteurs libéraux étaient les principaux prescripteurs des FQ par voie orale en secteur de ville entre 2014 et 2023. La prescription chez les spécialistes libéraux a chuté dans la période d'étude alors qu'elle est restée quasiment stable chez les prescripteurs hospitaliers. Ainsi, depuis 2014, la part des prescripteurs libéraux dans la prescription de FQ a baissé au profit des prescripteurs hospitaliers (**Figure 13**).

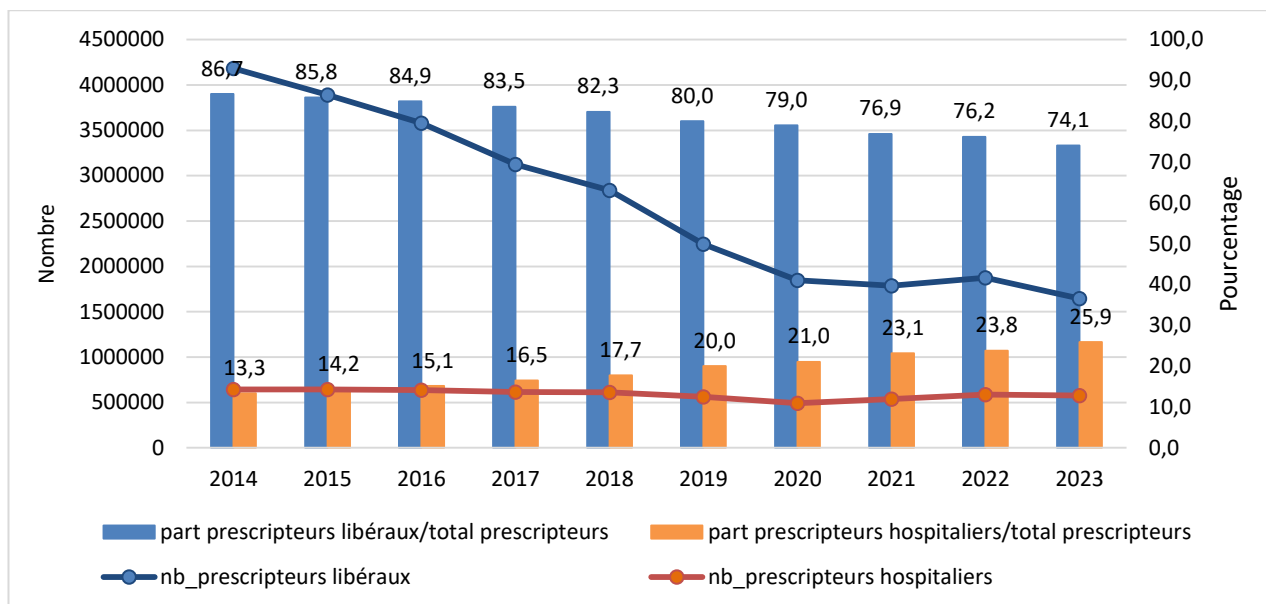


Figure 13: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon leur statut des prescripteurs (Libéraux versus Hospitaliers) de 2014 à 2023

3.4.2. Spécialités des prescripteurs libéraux de fluoroquinolones par voie orale sur la période 2014-2023

Sur toute la période 2014-2023, les principaux prescripteurs de FQ en ville, exerçant de manière indépendante hors établissement de santé, étaient majoritairement des médecins généralistes (85,7 %), suivis des urologues et néphrologues (4,6 %), des gynécologues (1,6 %), des ophtalmologues (1,4 %) et des otorhinolaryngologistes (ORL) (1,3 %) (Figure 14).

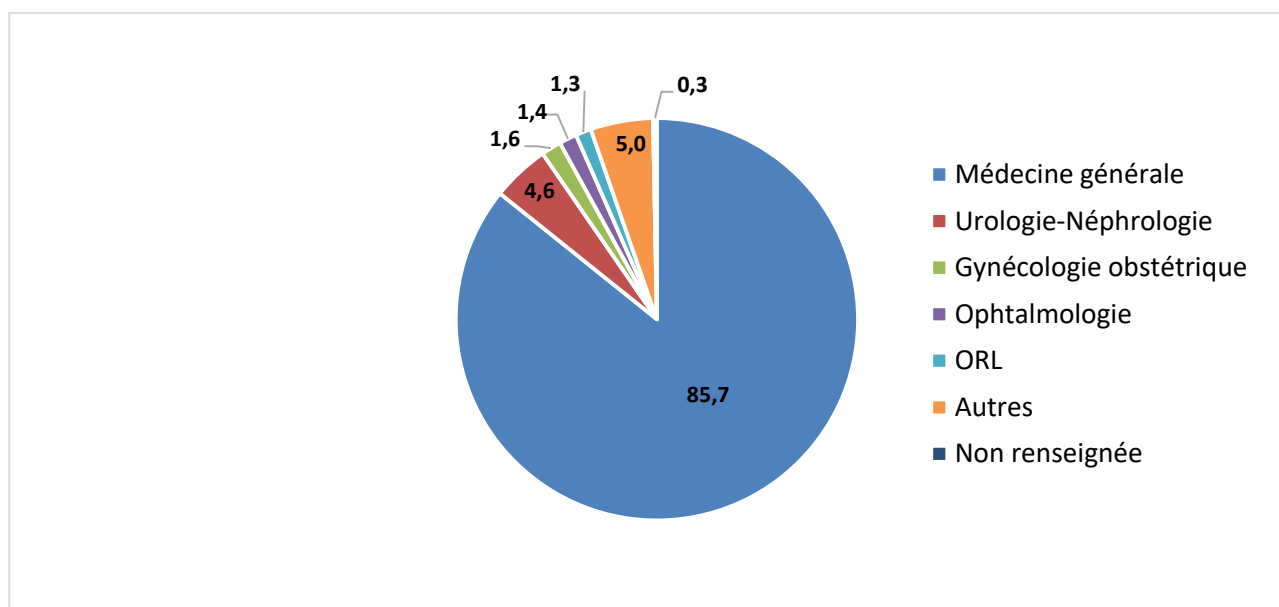


Figure 14: Répartition des spécialités des prescripteurs libéraux pour toutes les fluoroquinolones par voie orale délivrées entre 2014 et 2023 (en %)

* La catégorie « Autres » regroupe les spécialités suivantes: chirurgie générale, gastro-entérologie et hépatologie, pneumologie, orthopédie-traumatologie-rhumatologie et réadaptation, médecine interne, hématologie-oncologie, cardio-vasculaire, neuropsychiatrie, Infectiologie, vénéréologie et allergologie, réanimation intensive médicale, anatomie-cytologie-pathologie, pédiatrie, stomatologie-dentaire, gériatrie, directeur laboratoire médecin, endocrinologie et métabolismes, médecine nucléaire, génétique médicale, santé publique et médecine sociale, médecine légale et expertises médicales, médecine d'urgence.

En 2014, les médecins généralistes représentaient 88 % des prescripteurs de FQ, contre 82,9 % en 2023. Cependant, la proportion de gynécologues a diminué de 1,8 % à 1,1 % de 2014 à 2023, tandis que celle des ORL est restée quasi stable à 1,2 %. A l'inverse, la proportion d'urologues et néphrologues a augmenté de 3,5 % à 6,1 %, ainsi que celle des ophtalmologues de 1,2 % à 1,6 % et de l'ensemble des autres spécialités de 4,2 % à 6,5 %. Toutes ces tendances se sont plutôt accentuées après 2019 (**Figure 15**).

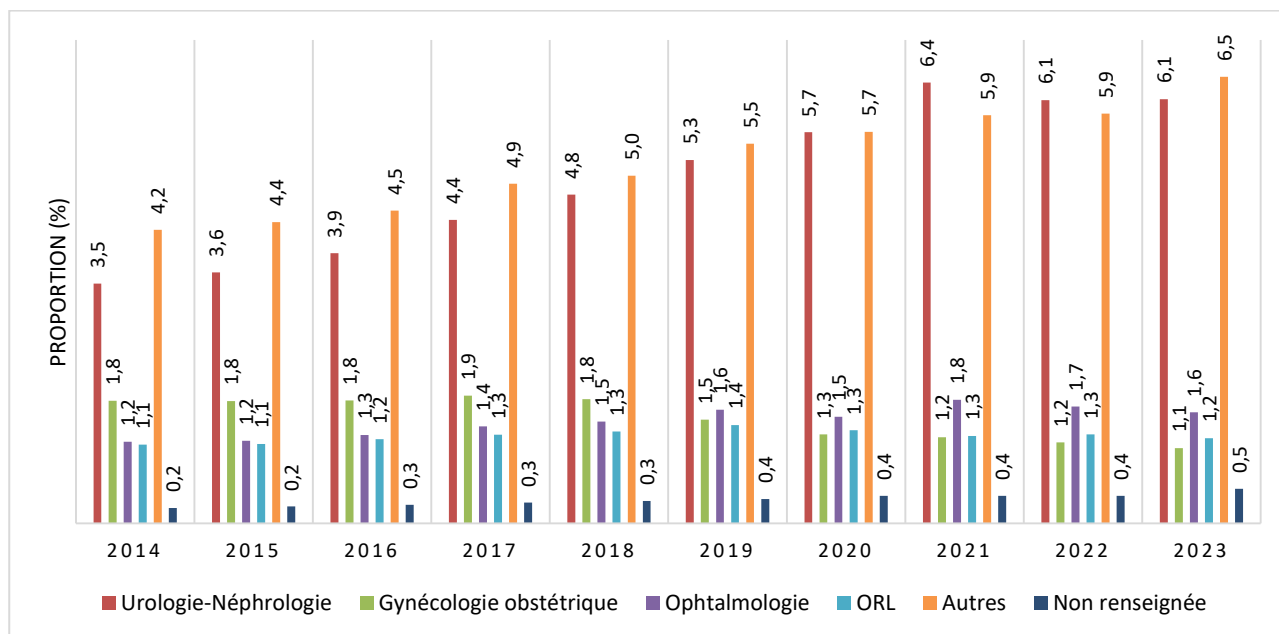


Figure 15: Part des principales spécialités médicales (hors médecins généralistes) à l'origine d'une prescription de fluoroquinolones par voie orale parmi les prescripteurs libéraux de 2014 à 2023

* La catégorie « Autres » regroupe les spécialités suivantes: chirurgie générale, gastro-entérologie et hépatologie, pneumologie, orthopédie-traumatologie-rhumatologie et réadaptation, médecine interne, hématologie-oncologie, cardio-vasculaire, neuropsychiatrie, Infectiologie, vénéréologie et allergologie, réanimation intensive médicale, anatomie-cytologie-pathologie, pédiatrie, stomatologie-dentaire, gériatrie, directeur laboratoire médecin, endocrinologie et métabolismes, médecine nucléaire, génétique médicale, santé publique et médecine sociale, médecine légale et expertises médicales, médecine d'urgence.

3.4.3. Molécules prescrites par les prescripteurs libéraux et hospitaliers

Le total des délivrances de FQ par voie orale, en fonction des différentes molécules, effectuées de 2014 à 2023 par l'ensemble des prescripteurs libéraux et hospitaliers, sont respectivement représentées dans les **Figure 16** et **Figure 17**. Pour ces derniers, l'ofloxacin et la ciprofloxacine étaient majoritairement prescrites. Concernant l'ofloxacin, sa prescription avait fortement chuté tant chez les prescripteurs libéraux que chez les hospitaliers, surtout depuis 2019. En revanche, la prescription de la ciprofloxacine s'est révélée très différente selon le statut du prescripteur. Elle a, en effet, considérablement diminué chez les prescripteurs libéraux, tandis que chez les prescripteurs hospitaliers, elle a eu tendance à augmenter tout particulièrement depuis 2022. Cette dernière tendance à la hausse chez les prescripteurs hospitaliers est également observée pour la lévofloxacine. La norfloxacine a, quant à elle, fait partie des molécules les plus largement prescrites par les prescripteurs libéraux, surtout dans les années 2014 à 2017.

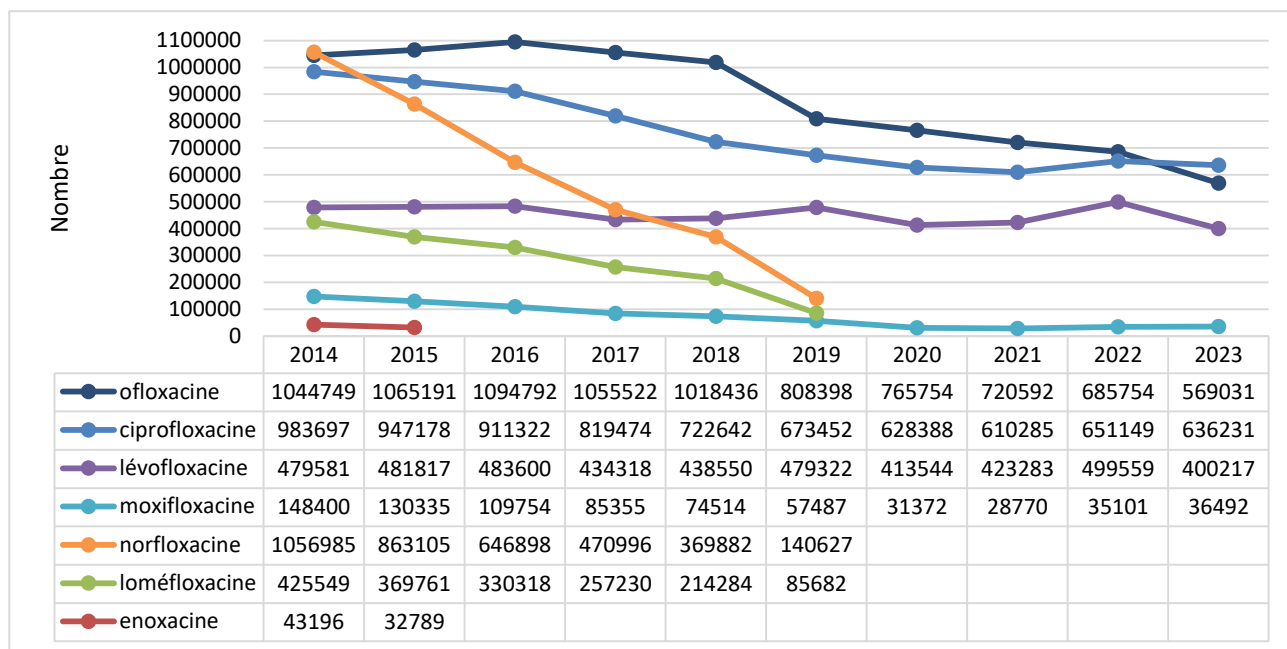


Figure 16: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par l'ensemble des prescripteurs libéraux de 2014 à 2023
 * Les délivrances d'enoxacin, de norfloxacine et de loméfloxacine prescrites par les prescripteurs libéraux, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

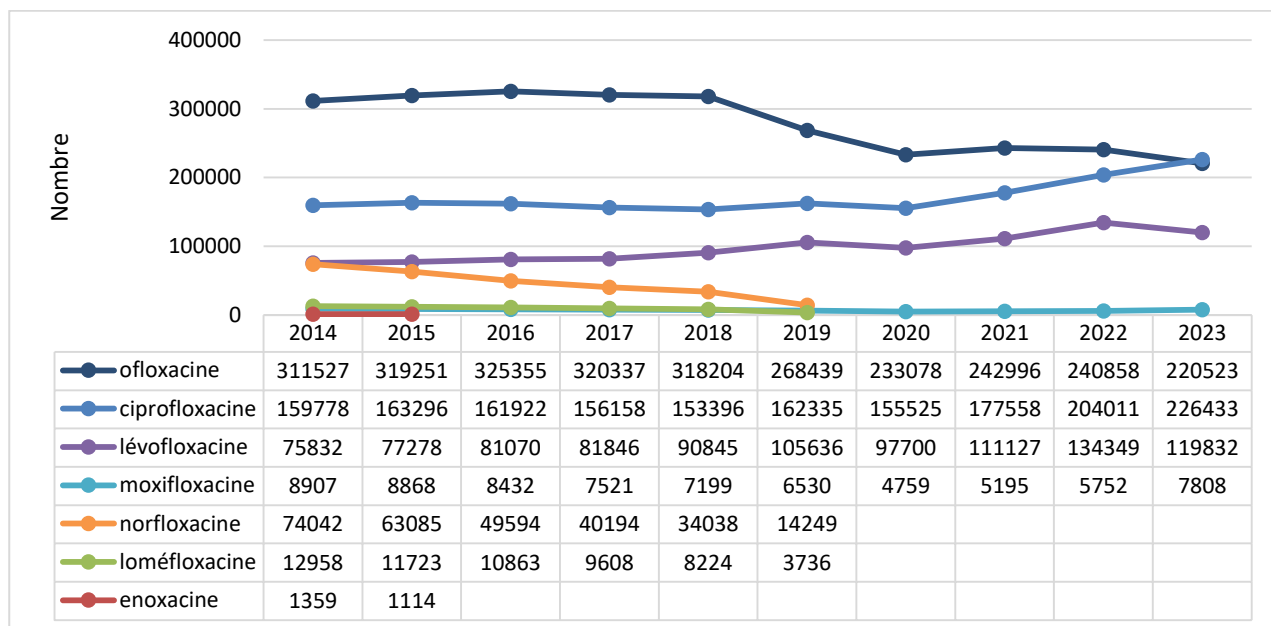


Figure 17: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les prescripteurs hospitaliers de 2014 à 2023
 * Les délivrances d'enoxacin, de norfloxacine et de loméfloxacine prescrites par les prescripteurs hospitaliers, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4. Molécules prescrites par les prescripteurs libéraux selon leurs spécialités

3.4.4.1. Molécules prescrites par les généralistes

Les molécules de FQ les plus prescrites par les médecins généralistes de 2014 à 2023 étaient l’ofloxacine et la ciprofloxacine. Une baisse du nombre de prescriptions de FQ par les médecins généralistes a été observée quelle que soit la molécule de FQ, avec 3,6 millions de molécules prescrites en 2014 et 1,3 millions molécules prescrites en 2023 (- 64 %). Néanmoins, cette importante baisse ne s’est pas appliquée à la lévofloxacine, dont le nombre de prescriptions a augmenté après 2019 par rapport aux années précédentes. Cette légère augmentation a également été constatée pour la ciprofloxacine mais après 2022 (**Figure 18**).

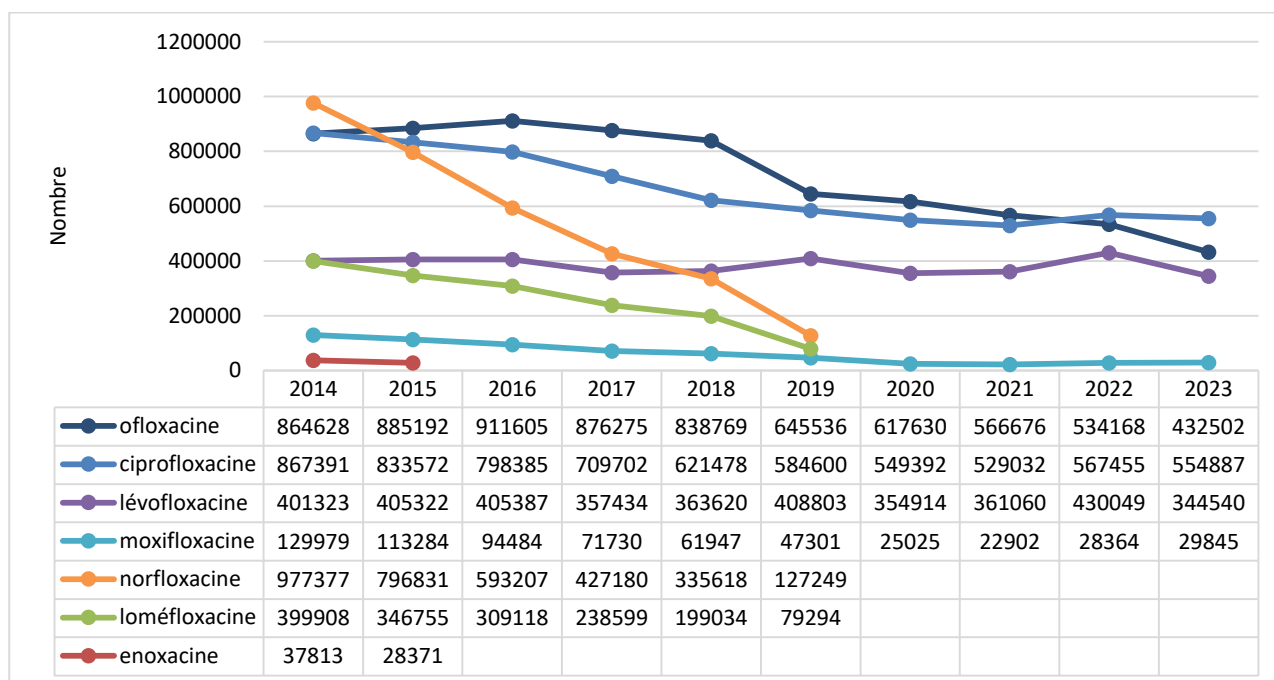


Figure 18: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les généralistes de 2014 à 2023

* Les délivrances d’enoxacine, de norfloxacine et de loméfloxacine prescrites par les généralistes, ne sont plus incluses dans ce graphique après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4.2. Molécules prescrites par les urologues et les néphrologues

L’ofloxacine était la molécule la plus largement prescrite par les urologues et les néphrologues de 2014 à 2023, suivie par la ciprofloxacine. La norfloxacine et la loméfloxacine, indiquées dans le traitement des infections urinaires, étaient moins prescrites par les urologues et les néphrologues que par les médecins généralistes.

La prescription des FQ par ces spécialistes était en baisse, pour l’ensemble des molécules, avec environ 145 000 prescriptions en 2014 et 100 000 en 2023, soit une baisse de 30 % environ. La seule molécule dont la prescription est en hausse jusqu’à 2022 est l’ofloxacine, contrairement aux généralistes et à l’ensemble des autres spécialistes. A noter toutefois une tendance à la baisse en 2023 pour cette molécule (**Figure 19**).

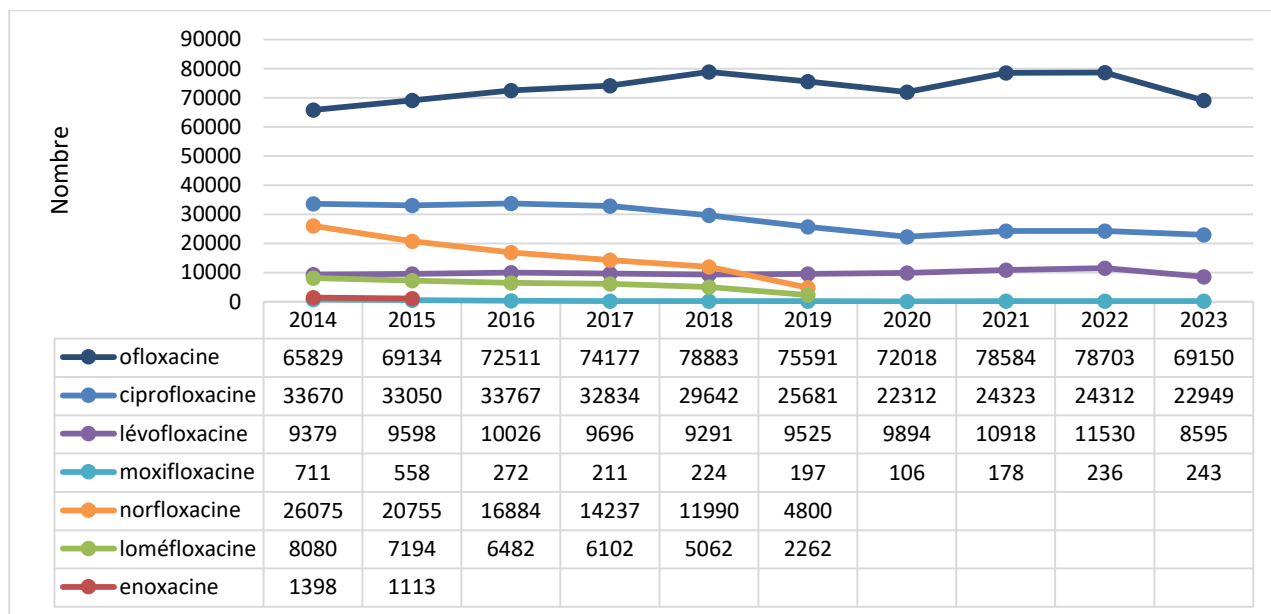


Figure 19: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les urologues et les néphrologues de 2014 à 2023
 * Les délivrances d'enoxacin, de norfloxacin et de loméfloxacin prescrites par les urologues et les néphrologues, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4.3. Molécules prescrites par les gynécologues et les obstétriciens

L'ofloxacin était la molécule la plus prescrite par les gynécologues de 2014 à 2023, suivie par la norfloxacin entre 2014 et 2018.

La prescription de FQ par les gynécologues a diminué, pour l'ensemble des molécules, avec 74 245 prescriptions en 2014 et 17 855 en 2023 (- 76 %) (Figure 20).

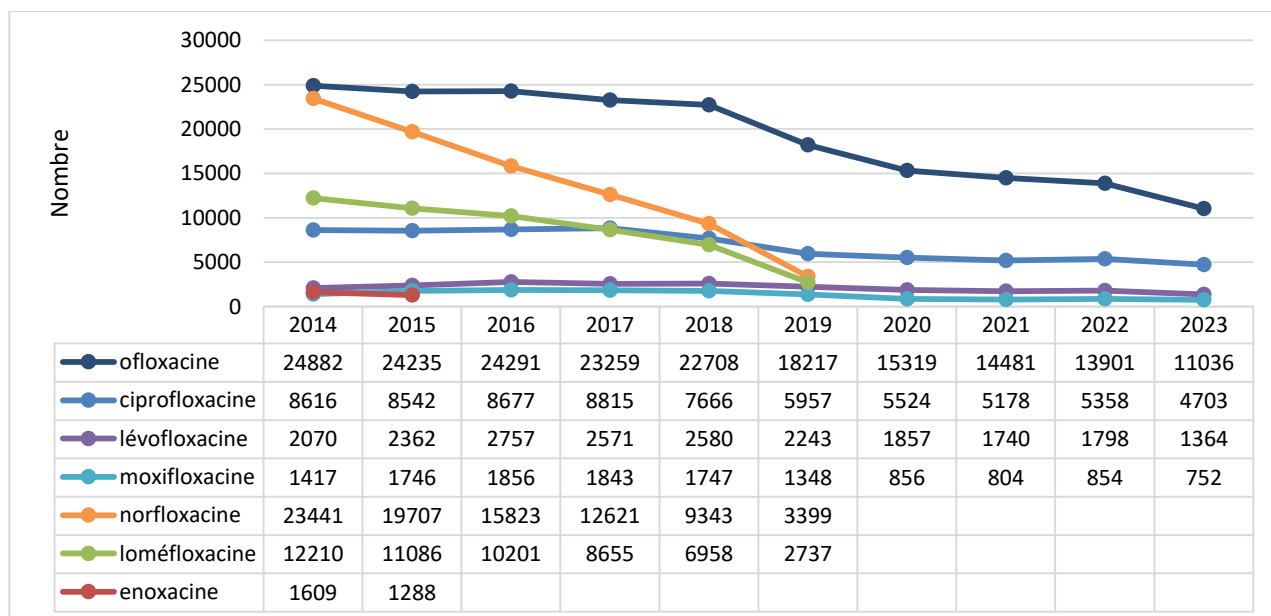


Figure 20: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les gynécologues et les obstétriciens de 2014 à 2023
 * Les délivrances d'enoxacin, de norfloxacin et de loméfloxacin prescrites par les gynécologues et les obstétriciens, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4.4. Molécules prescrites par les ophtalmologues

Au cours de ces dix dernières années, la lévofloxacine et l’ofloxacine restaient les FQ les plus prescrites par les ophtalmologues. L’utilisation de ces deux molécules dans le domaine d’ophtalmologie a chuté, avec respectivement une baisse de prescription de 41 % et de 51 % entre 2014 et 2023 (**Figure 21**).

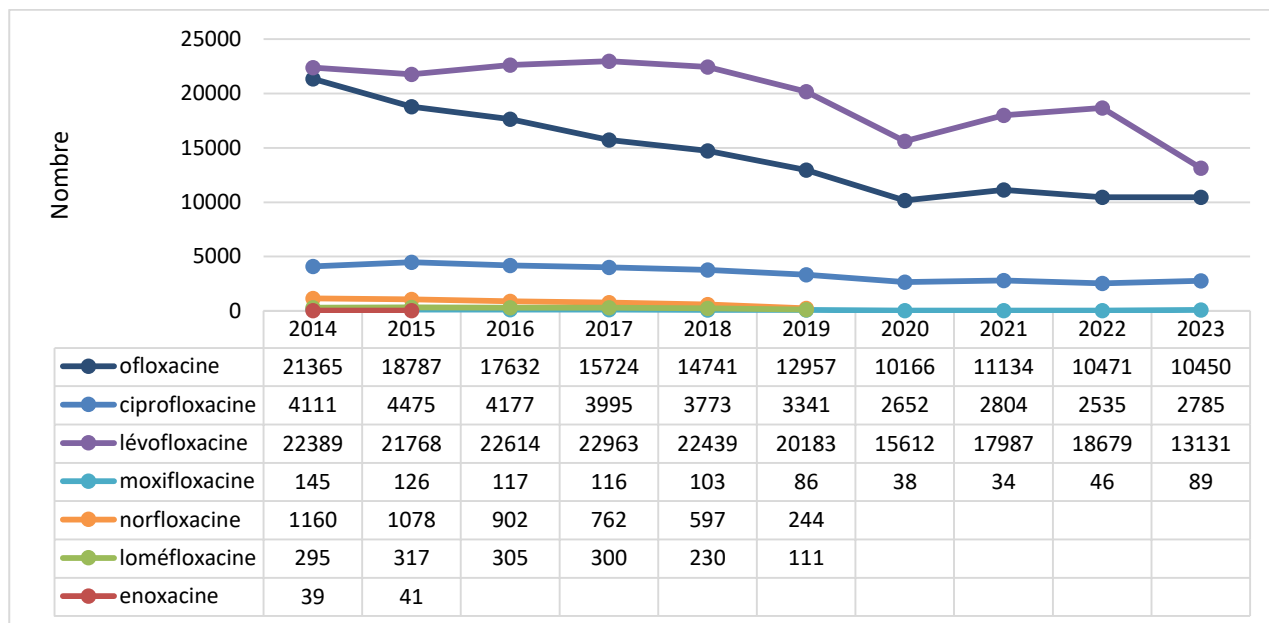


Figure 21: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les ophtalmologues de 2014 à 2023
 * Les délivrances d’*enoxacine*, de *norfloxacine* et de *loméfloxacine* prescrites par les ophtalmologues, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4.5. Molécules prescrites par les otorhinolaryngologistes

L’ofloxacine et lévofloxacine étaient les FQ les plus prescrites par les ORL sur l’ensemble de la période d’étude.

Au total, les prescriptions de FQ par voie orale par les ORL, toute molécule confondue, ont diminué de 57 % entre 2014 et 2023. La diminution de prescriptions de la lévofloxacine (62 %) était notablement plus marquée que celle de l’ofloxacine (38 %) (**Figure 22**).

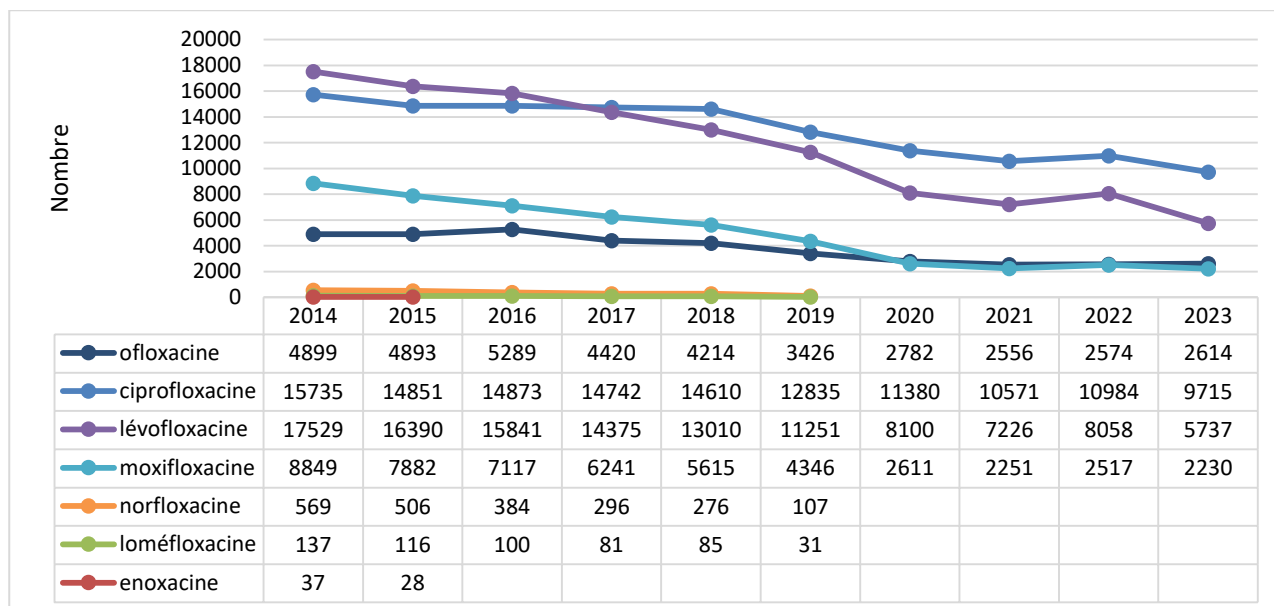


Figure 22: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les otorhinolaryngologistes de 2014 à 2023
 * Les délivrances d'énnoxacine, de norfloxacine et de loméfloxacine prescrites par les ORL, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4.6. Molécules prescrites par les pneumologues

Le principal traitement prescrit par les pneumologues était la lévofloxacine entre 2014 et 2023. L'ensemble des prescriptions de FQ, toute molécule confondue, avait diminué de 50 % entre 2014 et 2023, et de 42 % concernant la lévofloxacine. Une légère hausse est notée à partir de 2022 pour les prescriptions de ciprofloxacine (Figure 23).

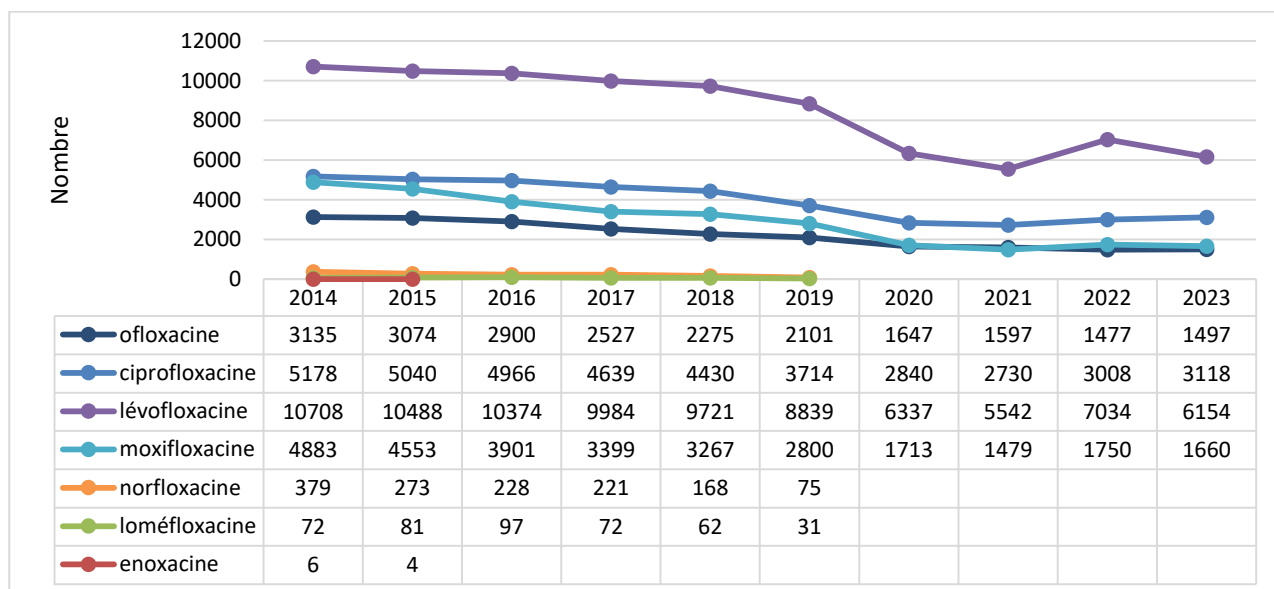


Figure 23: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les pneumologues de 2014 à 2023
 * Les délivrances d'énnoxacine, de norfloxacine et de loméfloxacine prescrites par les pneumologues, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4.7. Molécules prescrites par les psychiatres

Les délivrances prescrites par les psychiatres étaient peu nombreuses et leur nombre demeurait plutôt stable de 2014 à 2023 pour toutes les molécules de fluoroquinolones, à l’exception de la norfloxacine qui a diminué significativement de 2014 à 2019 (- 77 %). L’ofloxacine et la ciprofloxacine étaient toutefois les molécules les plus prescrites par les psychiatres en France sur toute la période de cette étude (**Figure 24**).

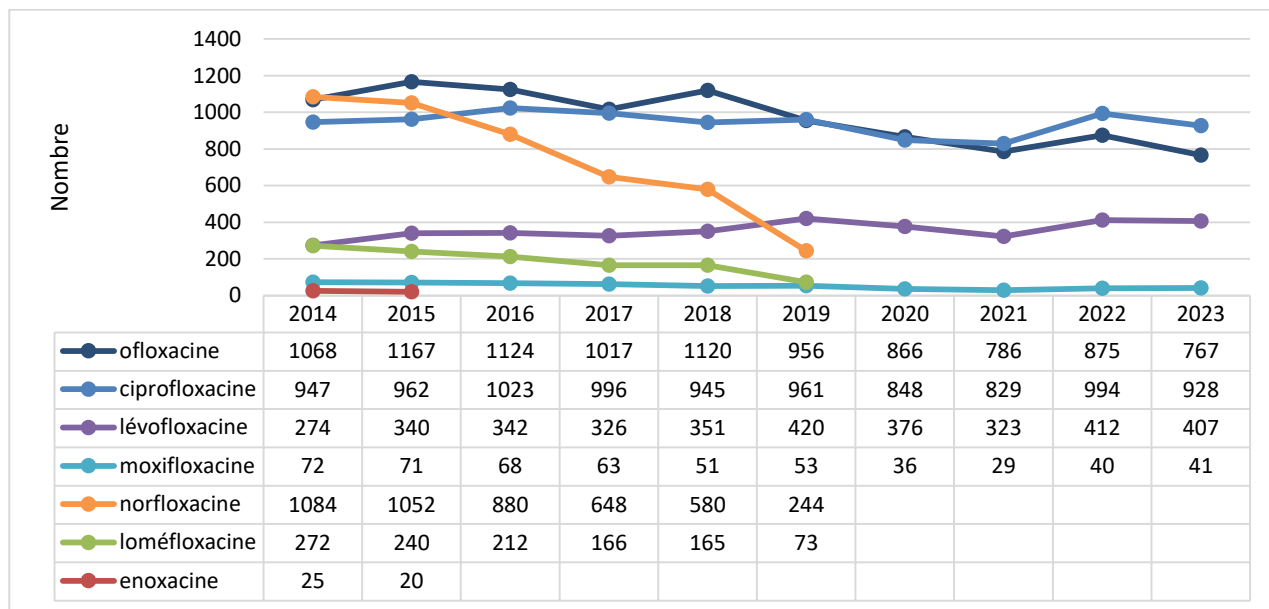


Figure 24: Molécules délivrées de FQ par voie orale prescrites par les psychiatres de 2014 à 2023

* Les délivrances d’*enoxacine*, de *norfloxacine* et de *loméfloxacine* prescrites par les psychiatres, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

3.4.4.8. Molécules prescrites par les prescripteurs des autres spécialités médicales

Sur les dix dernières années, les molécules prescrites les plus fréquemment par l’ensemble des autres prescripteurs libéraux (chirurgiens, gastro-entérologues, orthopédistes, oncologues, cardiologues, pédiatres, dentistes, gériatres) étaient, par ordre décroissant, l’ofloxacine, la ciprofloxacine et la lévofloxacine. Les FQ par voie orale prescrites par l’ensemble de ces spécialistes tendaient également à diminuer. Cependant, une légère augmentation des prescriptions de ciprofloxacine et de lévofloxacine a été observée après 2020 (respectivement + 9 % et + 16 %) (**Figure 25**).

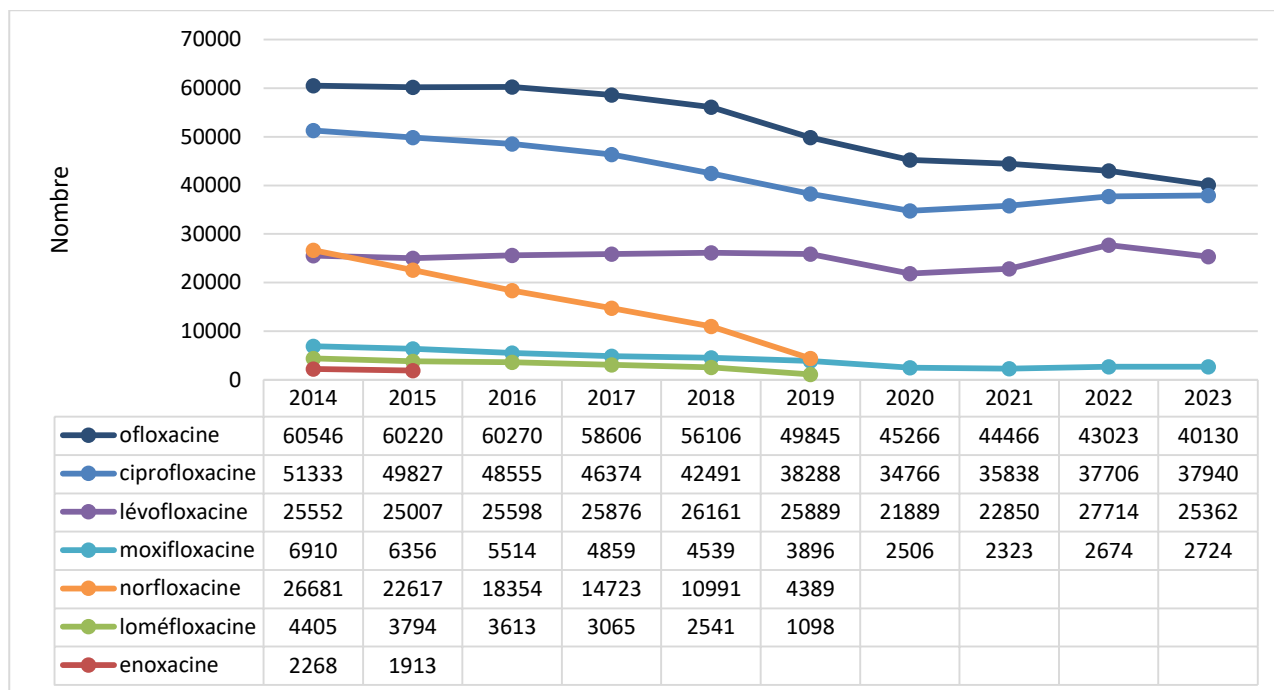


Figure 25: Molécules délivrées de fluoroquinolones par voie orale prescrites par les prescripteurs des autres spécialités de 2014 à 2023

* Les autres spécialités regroupent les spécialités suivantes: chirurgie générale, gastro-entérologie et hépatologie, pneumologie, orthopédie-traumatologie-rhumatologie et réadaptation, médecine interne, hématologie-oncologie, cardio-vasculaire, neuropsychiatrie, Infectiologie, vénéréologie et allergologie, réanimation intensive médicale, anatomie-cytologie-pathologie, pédiatrie, stomatologie-dentaire, gériatrie, directeur laboratoire médecin, endocrinologie et métabolismes, médecine nucléaire, génétique médicale, santé publique et médecine sociale, médecine légale et expertises médicales, médecine d'urgence.

**Les délivrances d'énnoxacin, de norfloxacine et de loméfloxacine prescrites par les prescripteurs des autres spécialités, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

4. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

4.1. Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones en ville de 2014 à 2023

Cette étude d'utilisation des FQ à usage systémique par voie orale en secteur de ville, en France, effectuée à partir de la base de données SNDS, a porté sur 24,8 millions d'utilisateurs ayant consommé au moins une fois des FQ pour 32,9 millions de délivrances entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2023.

Une diminution constante et significative de la consommation totale de ces médicaments a été observée depuis 2014, avec une baisse de 50 % observée sur la période allant jusqu'en fin 2023. Une baisse est notée également pour le nombre de délivrances annuelles répétées de FQ parmi leurs utilisateurs sur cette période. Cette baisse est un signe positif, car elle reflète une meilleure conformité aux recommandations thérapeutiques, visant à limiter l'usage excessif des FQ et à prévenir les résistances.

L'évolution de l'utilisation des FQ s'est articulée autour de trois phases principales :

De 2014 à 2019, l'utilisation des FQ a chuté d'environ 40 % suite aux actions et recommandations thérapeutiques mises en place par divers acteurs de la santé publique (ANSM, CNAM, HAS,...). Cette période a surtout été marquée par le retrait de plusieurs FQ utilisés dans le traitement des infections urinaires basses en 2015 (25). Un accent mis sur l'usage raisonné des antibiotiques, les restrictions des prescriptions des FQ et le déremboursement de certaines molécules, comme la norfloxacine et la loméfloxacine en 2019, ont également largement contribué à cette baisse (10,28).

En 2020 et 2021, années marquées par la pandémie de COVID-19, la consommation de FQ a continué à diminuer en raison probablement des mesures de confinement et des gestes barrières qui ont permis de limiter la propagation des infections. Ce contexte a entraîné le recul des prescriptions d'antibiotiques, notamment ceux à large spectre dont les FQ (29–34). En 2022, malgré une légère augmentation post-pandémique, l'utilisation des FQ était restée en-deçà du niveau constaté en 2019, probablement en raison des nouvelles recommandations apportées sur leur usage (35).

En 2023, une reprise de la diminution de l'utilisation des FQ a été constatée. Cette baisse résulte des nouveaux efforts fournis par l'ANSM pour informer les professionnels de santé et les patients sur les effets indésirables des FQ et les précautions à prendre lors de leur utilisation, à travers des actions de communication telles que la publication de dossiers thématiques, ou encore l'implémentation d'alertes dans les LAP et les LAD, ainsi que des lettres d'information (10,27).

4.2. Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones par voie orale selon les caractéristiques socio-démographiques

4.2.1. Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones selon le sexe

Conformément aux résultats de plusieurs études internationales, il a été observé, qu'entre 2014 et 2019, les femmes consommaient jusqu'à deux fois plus de FQ que les hommes, probablement en raison de consultations médicales plus fréquentes et de l'incidence plus élevée des infections urinaires chez elles (36–38). Suite aux différentes mesures visant à limiter l'utilisation des FQ en raison des risques d'effets indésirables et de résistance bactérienne, la diminution de la consommation de FQ a pu être constatée à la fois chez les hommes et les femmes jusqu'à 2019. Toutefois, leur impact a été particulièrement marqué chez les femmes, en raison du retrait de plusieurs FQ couramment prescrits pour traiter les infections urinaires basses. Par conséquent, depuis 2019, la consommation de FQ est devenue comparable entre hommes et femmes. Une légère augmentation a même été notifiée chez les hommes depuis 2021, coïncidant avec les mises à jour des recommandations de l'HAS qui préconisent l'utilisation des FQ pour le traitement des infections urinaires masculines documentées à bactérie sensible, dont la pyélonéphrite aiguë (35).

4.2.2. Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones selon l'âge

Bien que les résultats aient mis en évidence une diminution significative de l'utilisation des FQ au sein des différentes classes d'âge, les jeunes adultes et enfants semblent avoir été plus impactés par cette baisse par rapport à la catégorie des plus de 60 ans (baisse d'environ 60 % chez les moins de 60 ans vs 40 % chez les plus de 60 ans). Cette tendance est cohérente avec les récentes révisions des libellés d'AMM des FQ ainsi que les recommandations officielles de ces dernières années, qui ont mis en garde contre leur utilisation en pédiatrie et précisé que les FQ ne devaient être prescrits que si aucun autre traitement alternatif n'était possible, ou en cas d'infection sévère.

Une autre explication peut être avancée. En effet, il est bien établi que chez les femmes, notamment les adolescentes et les jeunes adultes, les consultations pour des infections urinaires sont plus fréquentes (39). Par conséquent, les femmes ont été davantage impactées par l'exclusion des FQ tels que la norfloxacine, l'énofloxacine et la loméfloxacine de la stratégie thérapeutique (25).

4.2.3. Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones selon la région et l'indice de défavorisation sociale

Une diminution notable de l'utilisation des FQ par voie orale a été notée dans toutes les régions de la France entre 2014 et 2023, avec cependant des résultats plus marqués dans certaines régions que d'autres. En effet, les initiatives régionales visant à sensibiliser les prescripteurs et les patients semblent avoir porté leurs fruits plus rapidement et avoir été mieux suivies dans les régions de l'ouest de la France que dans les îles et les régions du sud de la France. Ces résultats sont concordants avec d'autres études réalisées en France, qui ont mis en évidence des disparités similaires dans la consommation des antibiotiques, cette dernière étant plus élevée en Corse et Provence-Alpes-Côte d'Azur (40–42).

Cette étude d'utilisation a montré aussi que les personnes résidant dans les régions les plus défavorisées consommaient légèrement plus de FQ que celles habitant dans des zones plus favorables socio-économiquement. Cependant, une tendance à la baisse de consommation a été observée indépendamment du niveau de défavorisation sociale. Ces résultats corroborent d'autres études qui ont mis en lumière le lien entre le statut socio-économique et la consommation d'antibiotiques et suggéré que les populations défavorisées étaient plus susceptibles de recevoir des prescriptions d'antibiotiques (43,44).

4.3. Evolution de l'utilisation des fluoroquinolones par voie orale selon les molécules

La prescription de l'ofloxacin, la ciprofloxacine et la lévofloxacine dépassait largement celle des autres FQ (i.e. norfloxacine, loméfloxacine et moxifloxacine). Ce constat est concordant avec les données des ventes de ces médicaments qui ont été délivrées en ville¹. Par ailleurs, on constate une tendance à l'augmentation de l'utilisation de la lévofloxacine, FQ de 3^{ème} génération, particulièrement en 2022, avec une part de la consommation totale des FQ qui s'élève de 11,5 % en 2014 à 23,2 % en 2023. Cette augmentation en 2022 peut être expliquée par l'ajout, en 2021, de la lévofloxacine dans la stratégie thérapeutique de certaines infections bactériennes. Parmi les FQ disponibles en France en 2014, seules quatre FQ (ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine) sont encore remboursées par la CNAM en 2023. En effet, la première vague de déremboursement des FQ a concerné l'enoxacin et la pefloxacine qui dès 2015 ne faisaient plus partie de l'offre de soins. En 2019, la deuxième vague de déremboursement a concerné la loméfloxacine et la norfloxacine. En 2023, la part des FQ déremboursées s'élevait à 3 % des ventes¹ totales de FQ en ville, soit environ 140 000 boîtes sur 4,8 millions de boîtes vendues de FQ aux pharmacies de ville. L'observation d'une diminution générale de la consommation des FQ au cours des dix dernières années est un résultat positif dans le cadre de la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

4.4. Statut et spécialités des prescripteurs des fluoroquinolones par voie orale

Les prescripteurs libéraux étaient les principaux prescripteurs des FQ à usage systémique en secteur de ville. Cependant, leur part a baissé de 2014 à 2023 au profit des prescripteurs exerçant dans les établissements de santé. Ce résultat est concordant à celui présenté dans le rapport de l'ANSM sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020 (45). Au niveau des consultations en ville, les médecins généralistes dominaient largement dans la prescription de ces médicaments. Par ailleurs, nos résultats sont en faveur d'un meilleur suivi des recommandations de restrictions de

¹ Source : ANSM/EPI-PHARE, données de ventes d'antibiotiques déclarées par les laboratoires pharmaceutiques

prescriptions des FQ chez les principaux prescripteurs de ces traitements (généralistes, urologues, gynécologues, pneumologues), notamment après les actions de sensibilisation menées en France incitant les professionnels de la santé à recourir aux FQ uniquement lorsque ce traitement s'avérait réellement nécessaire.

Cependant, depuis 2021, malgré les recommandations mises à jour en France, certains prescripteurs, comme les ophtalmologues, les ORL et les psychiatres, continuent de prescrire des FQ pour des indications non recommandées pour traiter des infections courantes chez leurs patients, même si, dans ces spécialités médicales, les prescriptions ont diminué dans leur ensemble. Cette situation n'est pas unique en France, puisque d'autres études menées dans d'autres pays ont révélé également des prescriptions inappropriées de FQ chez certains spécialistes (46–48). De plus, d'autres molécules de FQ peuvent aussi être prescrites comme alternatives aux molécules de FQ retirées des recommandations thérapeutiques pour certaines affections bactériennes. Cela pourrait justifier en partie le nombre élevé de délivrances noté en 2022.

4.5. Implications en santé publique

En France, le taux d'incidence d'utilisateurs de FQ est passé de 5,5 % en 2014 à 2,6 % en 2023, soit une baisse de 50 % environ. Par ailleurs, à l'échelle européenne, lorsque les consommations sont rendues comparables en les exprimant en DDJ/1 000 habitants et par jour, on note que la consommation de FQ de la France en 2023 était deux fois plus importante que celle de l'Allemagne mais restait en dessous de la moyenne européenne contrairement à l'Italie et l'Espagne dont la consommation était supérieure à la moyenne européenne de 39 % et 61 %, respectivement. En effet, la part des FQ dans la consommation totale d'antibiotiques en ville était estimée en France à 4,6 %, une part plus faible que celle estimée en Europe (6,9 %), et comparable à celle de l'Allemagne (4,2 %). Par contre, en Italie et en Espagne, la part des FQ en ville s'établissaient respectivement à 8,3 % et 9,1 % (12). Cependant, cette part est en déclin pour tous les pays européens, notamment en raison des politiques de santé publique visant à limiter leur usage afin de lutter contre la résistance aux antibiotiques et réduire les risques d'effets secondaires graves (**Annexe 6**).

Ces résultats témoignent d'une évolution positive vers une utilisation plus responsable et éclairée de ces médicaments. Toutefois, il reste essentiel de maintenir une surveillance en matière de prescriptions de FQ et de contenir celles qui seraient inappropriées :

A titre d'exemple, les interventions réglementaires nationales, comme celles adoptées par la Belgique en 2018 (49) et les mesures de minimisation des risques sur l'utilisation des FQ mises en place au Royaume-Uni en 2019 (50) ont conduit à une réduction immédiate de leur consommation et instauré un cadre pour leur utilisation responsable. Le changement des critères de remboursement des FQ, mis en place en Belgique a ainsi permis de réduire la proportion relative de ces médicaments par rapport à la consommation totale des antibiotiques, de 9,1 % à 6,5 %, proportion qui reste toutefois encore supérieure à la proportion de 5 % qui a été fixée par le réseau de surveillance de la consommation des antibiotiques du centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) (12). En revanche, en raison du changement des critères de remboursement, la consommation de FQ non remboursée a augmenté, et donc la diminution réelle

de l'utilisation des FQ pourrait finalement être inférieure à ce que les données de remboursement laissent prétendre. Ces incitations purement réglementaires, voire financières, ne semblent donc pas être tout à fait suffisantes pour encourager un usage réduit et plus approprié des FQ (49). Idéalement, une approche se basant sur la sensibilisation, la prévention, la collaboration et la coordination entre le patient, le prescripteur et le pharmacien reste souhaitable afin de réduire l'utilisation inappropriée des FQ.

4.6. Forces et limites

A notre connaissance, il s'agit de la première étude observationnelle longitudinale sur l'utilisation des FQ par voie orale en France. La durée de l'étude, de 2014 à 2023, a permis de constituer une cohorte importante et d'examiner l'évolution de la consommation de FQ sur des périodes, marquées par des changements majeurs dans les recommandations d'usage des FQ ainsi que par la pandémie COVID-19. Le SNDS a également apporté des informations détaillées sur les caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs et a permis de mettre en perspective le statut et la spécialité des principaux prescripteurs de FQ en France.

En revanche, le SNDS ne permet pas d'accéder aux diagnostics établis lors des consultations en ville ni aux indications médicales des traitements prescrits. Cette absence d'information a limité notre possibilité d'explorer en profondeur l'utilisation des FQ à usage systémique dans le cadre de leur recours hors AMM. Les délivrances de FQ prescrites à l'hôpital ne sont pas non plus renseignées dans le SNDS, ce qui sous-estime les chiffres concernant l'utilisation des FQ en France. De même, certaines molécules telles que la delafloxacine (QUOFENIX®) n'ont pu être analysées dans le cadre de cette étude car elles sont réservées uniquement aux établissements de santé. Cependant, selon les données de vente hospitalières², ce médicament est très peu prescrit en France, ce qui ne devrait pas influencer les résultats de cette étude.

4.7. Conclusions

L'utilisation des FQ par voie orale en France a fortement diminué au cours de la dernière décennie suite aux mesures réglementaires et aux actions d'information prises pour limiter leur emploi. Ce constat s'applique à toutes les spécialités médicales, à toutes les molécules de FQ, et quelles que soient les caractéristiques socio-démographiques des patients. Le taux d'incidence d'utilisateurs de FQ a baissé de 5,5 % en 2014 à 2,6 % en 2023 et la part des FQ dans la consommation totale d'antibiotiques est estimée actuellement à 5 %, moyenne plus faible que celle estimée à 7 % pour l'Europe. Cependant, l'utilisation de ces médicaments demeure toujours à un niveau élevé. De ce

² Source : ANSM/EPI-PHARE, données de ventes d'antibiotiques déclarées par les laboratoires pharmaceutiques

fait, il est primordial de continuer à encourager un usage approprié et limité des FQ. Ces derniers ne doivent être prescrits que pour les indications justifiées, après évaluation de la balance « bénéfiques/risques », comme pour tout autre antibiotique. Il semble également nécessaire que des études pharmaco-épidémiologiques supplémentaires soient menées afin d'étudier leur mésusage et leurs effets indésirables. Ces recherches seront cruciales pour clarifier les utilisations hors indications des FQ qui ne respectent ni les recommandations ni les réglementations mises en place récemment en France.

RÉFÉRENCES

1. Fitton A. The quinolones. An overview of their pharmacology. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22 Suppl 1:1-11.
2. Garey KW, Amsden GW. Trovafloxacin: an overview. *Pharmacotherapy.* janv 1999;19(1):21-34.
3. Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 1996;23 Suppl 1:S19-24.
4. Borchering SM, Stevens R, Nicholas RA, Corley CR, Self T. Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions. *J Fam Pract.* janv 1996;42(1):69-78.
5. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1997;24 Suppl 1:S67-73.
6. Ambrose PG, Owens RC, Quintiliani R, Nightingale CH. New generations of quinolones: with particular attention to levofloxacin. *Conn Med.* mai 1997;61(5):269-72.
7. Gatifloxacin and moxifloxacin: two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther.* 21 févr 2000;42(1072):15-7.
8. Norrby SR, Lietman PS. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs.* 1993;45 Suppl 3:59-64.
9. Stein GE, Havlichek DH. Newer oral antimicrobials for resistant respiratory tract pathogens. Which show the most promise? *Postgrad Med.* juin 1998;103(6):67-70, 74-6.
10. ANSM [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Dossier thématique - Fluoroquinolones. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>
11. King DE, Malone R, Lilley SH. New Classification and Update on the Quinolone Antibiotics. *Am Fam Physician.* 1 mai 2000;61(9):2741-8.
12. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2023 [Internet]. 2024 [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023>
13. Guh AY, Adkins SH, Li Q, Bulens SN, Farley MM, Smith Z, et al. Risk Factors for Community-Associated Clostridium difficile Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx171.
14. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalanchi R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE, et al. Clinical and histopathologic features of fluoroquinolone-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juin 2011;9(6):517-523.e3.
15. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 1 juill 2019;76(7):827-33.
16. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 13 oct 2015;85(15):1332-41.

17. Sodhi M, Sheldon CA, Carleton B, Etminan M. Oral fluoroquinolones and risk of secondary pseudotumor cerebri syndrome: Nested case-control study. *Neurology*. 22 août 2017;89(8):792-5.
18. Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. *J Clin Med*. 6 avr 2021;10(7):1537.
19. Kang J, Wang L, Chen XL, Triggle DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol*. janv 2001;59(1):122-6.
20. Lee CC, Lee MTG, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. nov 2015;175(11):1839-47.
21. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. oct 2013;57(7):971-80.
22. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 4 avr 2012;307(13):1414-9.
23. Berger I, Goodwin I, Buncke GM. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy of the Hand and Wrist: A Systematic Review and Case Report. *Hand N Y N*. sept 2017;12(5):NP121-6.
24. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 24 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>
25. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2015 [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 févr 2024]. SAM DE l'ANSM sur les fluoroquinolones : bon usage et sécurisation. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396400/fr/sam-de-l-an-sm-sur-les-fluoroquinolones-bon-usage-et-securisation
28. ANSM [Internet]. [cité 23 févr 2024]. Information de sécurité - Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-et-inhalee-risque-de-regurgitation-insuffisance-des-valves-cardiaques>
29. Bara W, Brun-Buisson C, Coignard B, Watier L. Outpatient Antibiotic Prescriptions in France: Patients and Providers Characteristics and Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiot Basel Switz*. 11 mai 2022;11(5):643.

30. Colliers A, De Man J, Adriaenssens N, Verhoeven V, Anthierens S, De Loof H, et al. Antibiotic Prescribing Trends in Belgian Out-of-Hours Primary Care during the COVID-19 Pandemic: Observational Study Using Routinely Collected Health Data. *Antibiot Basel Switz.* 4 déc 2021;10(12):1488.
31. Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, Di Mario S, Tedeschi S, Moro ML. Community use of antibiotics during the COVID-19 lockdown. *Infect Dis Lond Engl.* févr 2021;53(2):142-4.
32. Hussain AZ, Paudyal V, Hadi MA. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Prescribing Patterns of First-Line Antibiotics in English Primary Care: A Longitudinal Analysis of National Prescribing Dataset. *Antibiot Basel Switz.* 17 mai 2021;10(5):591.
33. King LM, Lovegrove MC, Shehab N, Tsay S, Budnitz DS, Geller AI, et al. Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2 août 2021;73(3):e652-60.
34. Subramanya SH, Czyż DM, Acharya KP, Humphreys H. The potential impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance and antibiotic stewardship. *Virusdisease.* juin 2021;32(2):330-7.
35. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Choix et durées d'antibiothérapies préconisées dans les infections bactériennes courantes. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapies-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes
36. Smith DRM, Dolk FCK, Smieszek T, Robotham JV, Pouwels KB. Understanding the gender gap in antibiotic prescribing: a cross-sectional analysis of English primary care. *BMJ Open.* 1 févr 2018;8(2):e020203.
37. Schröder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B, et al. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2016;71(7):1800-6.
38. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2 mai 2019;11:1756287219832172.
39. Pujades-Rodriguez M, West RM, Wilcox MH, Sandoe J. Lower Urinary Tract Infections: Management, Outcomes and Risk Factors for Antibiotic Re-prescription in Primary Care. *eClinicalMedicine.* 1 sept 2019;14:23-31.
40. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France : tendance à la baisse en 2023 [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-tendance-a-la-baisse-en-2023>
41. Maugat S, Berger-Carbonne A, Colomb-Cotin M, Dumartin C, Péfau M, Coignard B, et al. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: soyons concernés, soyons responsables.
42. Cavalié P, Ben Hmidene G, Maugat S, Berger-Carbonne A. Évolution de la consommation d'antibiotiques dans le secteur de ville en France entre 2012 et 2022. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(22-23):451-8. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_1.html

43. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *Int J Public Health*. 2010;55(5):469-78.
44. Allel K, García P, Labarca J, Munita JM, Rendic M, Undurraga EA. Socioeconomic factors associated with antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in Chilean hospitals (2008–2017). *Rev Panam Salud Pública*. 23 sept 2020;44:e30.
45. ANSM [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Actualité - L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-entre-2000-et-2020>
46. Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med*. 1 mars 2005;118(3):259-68.
47. Bratsman A, Mathias K, Laubscher R, Grigoryan L, Rose S. Outpatient fluoroquinolone prescribing patterns before and after US FDA boxed warning. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2020;29(6):701-7.
48. Kurvits K, Uusküla M, Vestman H, Laius O. Outpatient fluoroquinolone use in relation to European Medicines Agency's recommendation: An Estonian nationwide drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2023;32(6):643-50.
49. Vermeulen H, Coenen S, Hens N, Bruyndonckx R. Impact of changing reimbursement criteria on the use of fluoroquinolones in Belgium. *J Antimicrob Chemother*. 15 sept 2021;76(10):2725-32.
50. Guo Y, Raventós B, Català M, Elhoussein L, López-Güell K, Tan EH, et al. Time Series Methods to Assess the Impact of Regulatory Action: A Study of UK Primary Care and Hospital Data on the Use of Fluoroquinolones. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. oct 2024;33(10):e70022.
51. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Choix et durées d'antibiothérapies : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapies-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme

ANNEXES

ANNEXE 1: Codes identifiants de présentation (CIP 13), codes ATC et noms des produits relatifs aux fluoroquinolones à usage systémique administrées par voie orale

FLUOROQUINOLONES A USAGE SYSTEMIQUE PAR VOIE ORALE		
1. Ofloxacin		
Présentation codes ID (CIP13)	ATC codes	Noms de produits français
3400930181584	J01MA01	OFLOXACINE VIATRIS 200MG CPR 10
3400932903238	J01MA01	OFLOCET 200 MG CPR 10
3400933912482	J01MA01	MONOFLOCET 200MG CPR 2
3400936030879	J01MA01	OFLOXACINE VIATRIS 200MG CPR 10
3400936031012	J01MA01	OFLOXACINE QUA 200MG CPR 10
3400936166707	J01MA01	OFLOXACINE TVC 200MG CPR 10
3400936179882	J01MA01	OFLOXACINE BGA 200MG CPR 10
3400936238428	J01MA01	OFLOXACINE ARW 200MG CPR 10
3400936357792	J01MA01	OFLOXACINE RTP 200MG CPR 10
3400936358393	J01MA01	OFLOXACINE EG 200MG CPR 10
3400936452985	J01MA01	OFLOXACINE SDZ 200MG CPR 10
3400936715974	J01MA01	OFLOXACINE G GAM 200 MG 1 BOITE DE 10, COMPRIMES P
3400936716117	J01MA01	OFLOXACINE ZEN 200 MG CPR 10
3400937673402	J01MA01	OFLOXACINE CRT 200MG CPR 10
3400937674690	J01MA01	OFLOXACINE SUN 200 MG CPR 10
3400937693561	J01MA01	OFLOXACINE EVO 200MG CPR 10
3400937693622	J01MA01	OFLOXACINE ALM 200 MG CPR 10
2. Ciprofloxacin		
Présentation codes ID (CIP13)	ATC codes	Noms de produits français
3400922320229	J01MA02	CIPROFLOXACINE ACC 250MG CPR 12
3400922321288	J01MA02	CIPROFLOXACINE ACC 500MG CPR 12
3400930167212	J01MA02	UNIFLOX 500 MG CPR 1
3400932981298	J01MA02	CIFLOX 250MG CPR 12
3400932981359	J01MA02	CIFLOX 500MG CPR 12
3400933652395	J01MA02	UNIFLOX 500 MG CPR 1
3400934419409	J01MA02	CIFLOX 500MG/5ML GRANULES ORAL 1
3400935824226	J01MA02	CIPROFLOXACINE IREX 500MG CPR 12
3400936127036	J01MA02	CIPROFLOXACINE VTS 250 MG CPR 12
3400936127326	J01MA02	CIPROFLOXACINE VIATRIS 500 MG CPR 12
3400936127555	J01MA02	CIPROFLOXACINE QUA 250MG CPR 12
3400936127784	J01MA02	CIPROFLOXACINE QUA 500MG CPR 12
3400936128385	J01MA02	CIPROFLOXACINE EG 500MG CPR 12
3400936128446	J01MA02	CIPROFLOXACINE EG 250MG CPR 12

3400936384248	J01MA02	CIPROFLOXACINE BGA 250MG CPR 12
3400936384309	J01MA02	CIPROFLOXACINE BGA 500MG CPR 12
3400936429345	J01MA02	CIFLOX 250 MG CPR 12
3400936429635	J01MA02	CIFLOX 500MG CPR 12
3400936430815	J01MA02	CIPROFLOXACINE ZYD 500MG CPR 12
3400936430983	J01MA02	CIPROFLOXACINE ZYD 250MG CPR 12
3400936484405	J01MA02	CIPROFLOXACINE RTP 500MG CPR 12
3400936485693	J01MA02	CIPROFLOXACINE RTP 250MG CPR 12
3400936567122	J01MA02	CIPROFLOXACINE ACT 250MG CPR 12
3400936567290	J01MA02	CIPROFLOXACINE ACT 500MG CPR 12
3400936724679	J01MA02	CIPROFLOXACINE TVC 250MG CPR 12
3400936724730	J01MA02	CIPROFLOXACINE TVC 500MG CPR 12
3400936725270	J01MA02	CIPROFLOXACINE CRISTERS 250 MG 1 BOITE DE 12, COMP
3400936725799	J01MA02	CIPROFLOXACINE CRISTERS 500 MG 1 BOITE DE 12, COMP
3400936744899	J01MA02	CIPROFLOXACINE ZEN 250MG CPR 12
3400936744950	J01MA02	CIPROFLOXACINE ZEN 500MG CPR 12
3400936782341	J01MA02	CIPROFLOXACINE SDZ 250MG CPR 12
3400936782860	J01MA02	CIPROFLOXACINE SDZ 250MG CPR 12
3400936783171	J01MA02	CIPROFLOXACINE SDZ 500MG CPR 12
3400936783751	J01MA02	CIPROFLOXACINE SDZ 500MG CPR 12
3400936821125	J01MA02	CIPROFLOXACINE ARW 250MG CPR 12
3400936822306	J01MA02	CIPROFLOXACINE ARW 500MG CPR 12
3400936822764	J01MA02	CIPROFLOXACINE ARROW 500 MG 1 BOITE DE 12, COMPRIM
3400936852860	J01MA02	CIPROFLOXACINE ALT 250MG CPR 12
3400936852921	J01MA02	CIPROFLOXACINE ALT 500MG CPR 12
3400936854352	J01MA02	CIPROFLOXACINE PAN 500MG CPR 0
3400936882737	J01MA02	CIPROFLOXACINE SERVIPHARM 500MG CPR 12
3400936883567	J01MA02	CIPROFLOXACINE SERVIPHARM 250 MG 1 BOITE DE 12 COM
3400938051933	J01MA02	CIPROFLOXACINE ALM 250 MG CPR 12
3400938093346	J01MA02	CIPROFLOXACINE CRP 250MG CPR 12
3400938093636	J01MA02	CIPROFLOXACINE EVO 500MG CPR 12
3400938095418	J01MA02	CIPROFLOXACINE CRP 500MG CPR 12
3400949647170	J01MA02	CIPROFLOXACINE PFZ 250MG CPR 12
3400949648290	J01MA02	CIPROFLOXACINE PFZ 500MG CPR 12
3. Enoxacine		
Présentation codes ID (CIP13)	ATC codes	Noms de produits français
3400933089221	J01MA04	ENOXOR 200MG CPR 10
4. Norfloxacin		
Présentation codes ID (CIP13)	ATC codes	Noms de produits français
3400932784578	J01MA06	NOROXINE 400MG CPR 10
3400933085728	J01MA06	NOROXINE 400MG CPR 10
3400936125483	J01MA06	NORFLOXACINE EG 400MG CPR 10
3400936125544	J01MA06	NORFLOXACINE RTP 400MG CPR 10

3400936133419	J01MA06	NORFLOXACINE BGA 400MG CPR 10
3400936266971	J01MA06	NORFLOXACINE CRT 400MG CPR 10
3400936267053	J01MA06	NORFLOXACINE TVC 400MG CPR 10
3400936267114	J01MA06	NORFLOXACINE ARW 400MG CPR 10
3400936267282	J01MA06	NORFLOXACINE QUA 400MG CPR 10
3400936267343	J01MA06	NORFLOXACINE MYL 400MG CPR 10
3400936747104	J01MA06	NORFLOXACINE ZEN 400MG CPR 10
3400936797420	J01MA06	NORFLOXACINE SDZ 400MG CPR PEL 10
3400937465335	J01MA06	NORFLOXACINE RBX 400MG CPR 10
5. Loméfloxacine		
Présentation codes ID (CIP13)	ATC codes	Noms de produits français
3400933459758	J01MA07	LOGIFLOX 400MG CPR 3
3400933796495	J01MA07	DECALOGIFLOX 400MG CPR 10
6. Lévofloxacine		
Présentation codes ID (CIP13)	ATC codes	Noms de produits français
3400921776133	J01MA12	LEVOFLOXACINE ARL 500MG CPR 5
3400922026473	J01MA12	LEVOFLOXACINE ISD 500MG CPR 5
3400930029749	J01MA12	LEVOFLOXACINE KRK 500MG CPR 5
3400934965562	J01MA12	TAVANIC 500MG CPR 5
3400937527460	J01MA12	LEVOFLOXACINE ZYD 500MG CPR 5
3400939110158	J01MA12	LEVOFLOXACINE TVC 500MG CPR 5
3400939496672	J01MA12	LEVOFLOXACINE ACT 500MG CPR 5
3400939497914	J01MA12	LEVOFLOXACINE CRT 500MG CPR 5
3400939498744	J01MA12	LEVOFLOXACINE EG 500MG CPR 5
3400939580289	J01MA12	LEVOFLOXACINE SUN 500MG CPR 5
3400939582290	J01MA12	LEVOFLOXACINE EVO 500MG CPR 5
3400939584133	J01MA12	LEVOFLOXACINE BGA 500MG CPR 5
3400939796451	J01MA12	LEVOFLOXACINE SDZ 500MG CPR 5
3400939882710	J01MA12	LEVOFLOXACINE ZEN 500MG CPR 5
3400939883199	J01MA12	LEVOFLOXACINE ARW 500MG CPR 5
3400939911496	J01MA12	LEVOFLOXACINE VIATRIS 500MG CPR 5
3400941860652	J01MA12	LEVOFLOXACINE BLF 500MG CPR 5
3400941964312	J01MA12	LEVOFLOXACINE AHL 500MG CPR 5
3400949003969	J01MA12	TAVANIC 500MG CPR (D) 5
3400949005680	J01MA12	TAVANIC 500MG CPR (DE) 5
3400949014446	J01MA12	TAVANIC 500MG CPR (AIP) (BBA IT) 5
3400949277223	J01MA12	LEVOFLOXACINE PHR 500MG CPR 5
3400949288519	J01MA12	LEVOFLOXACINE RTP 500MG CPR 5
3400949491322	J01MA12	LEVOFLOXACINE ALM 500MG CPR 5
7. Moxifloxacine		
Présentation codes ID (CIP13)	ATC codes	Noms de produits français
3400922083544	J01MA14	MOXIFLOXACINE SDZ 400MG CPR 5
3400922083605	J01MA14	MOXIFLOXACINE SDZ 400MG CPR 7

3400927356513	J01MA14	MOXIFLOXACINE EG 400MG CPR 5
3400927356681	J01MA14	MOXIFLOXACINE EG 400MG CPR 7
3400927855023	J01MA14	MOXIFLOXACINE VIATRIS 400 MG CPR 5
3400927855191	J01MA14	MOXIFLOXACINE VIATRIS 400 MG CPR 7
3400927855252	J01MA14	MOXIFLOXACINE VIATRIS 400 MG CPR 5
3400927855313	J01MA14	MOXIFLOXACINE VIATRIS 400 MG CPR 7
3400927926433	J01MA14	MOXIFLOXACINE KRK 400 MG CPR 5
3400927926662	J01MA14	MOXIFLOXACINE KRK 400 MG CPR 7
3400930060117	J01MA14	MOXIFLOXACINE BGA 400 MG CPR 5
3400930060124	J01MA14	MOXIFLOXACINE BGA 400 MG CPR 7
3400930113806	J01MA14	MOXIFLOXACINE ARW 400 MG CPR 5
3400930113820	J01MA14	MOXIFLOXACINE ARW 400 MG CPR 7
3400930159095	J01MA14	IZILOX 400MG CPR 5
3400930159101	J01MA14	IZILOX 400MG CPR 7
3400935757876	J01MA14	IZILOX 400MG CPR 5
3400935757937	J01MA14	IZILOX 400MG CPR 7

ANNEXE 2: Consommation d'antibiotiques précédant une délivrance de fluoroquinolones en 2014, 2019 et 2023

Proportion de délivrances de fluoroquinolones (FQ) précédées d'au moins 1 délivrance d'antibiotique (ATB) autre qu'une FQ dans les 3 mois ou 1 mois qui précèdent

ANNÉE	Dans les 3 mois ou 1 mois	DÉLIVRANCES DE FQ AU TOTAL	AU MOINS 1 DÉLIVRANCE ATB	Délivrances moyennes	Médiane	Min-Max
2014	3 mois	4 826 560	1 865 632 (39%)	1.6 (0.9)	1.0	1 – 25
	1 mois		1 067 646 (22%)	1.2 (0.5)	1.0	1 - 10
2019	3 mois	2 805 893	1 151 091 (41%)	1.6 (1.0)	1.0	1 – 28
	1 mois		701 475 (25%)	1.2 (0.5)	1.0	1 - 19
2023	3 mois	2 218 978	875 713 (40%)	1.6 (1.0)	1.0	1 – 18
	1 mois		539 886 (24%)	1.2 (0.5)	1.0	1 - 10

Nombre de délivrances d'antibiotiques en 2014, en cas de consommation dans les 3 mois avant la délivrance de FQ

Nb ATB	Fréquence	Pourcentage
1	1 190 625	63.8
2	432 209	23.2
3/4/5	232 247	12.5
> 5	10 551	0.6

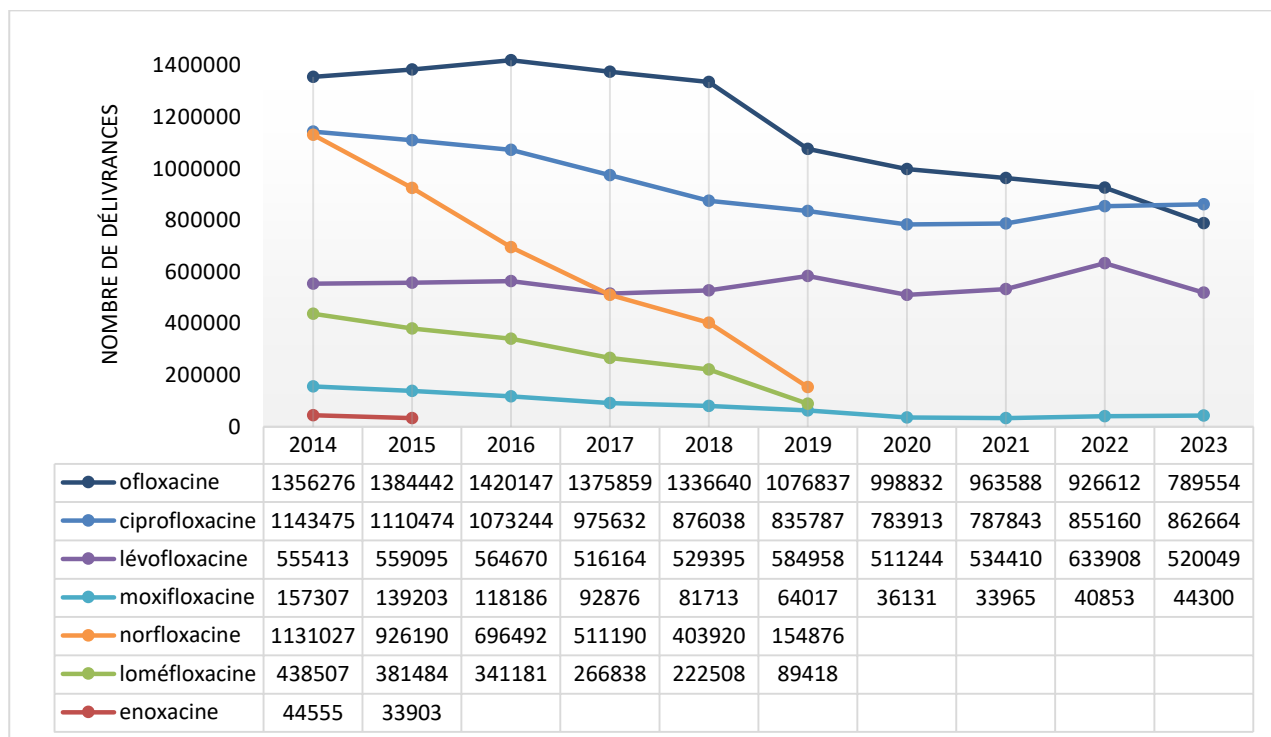
Nombre de délivrances d'antibiotiques en 2019, en cas de consommation dans les 3 mois avant la délivrance de FQ

Nb ATB	Fréquence	Pourcentage
1	709 217	61.6
2	274 111	23.8
3/4/5	159 888	13.9
> 5	7 875	0.7

Nombre de délivrances d'antibiotiques en 2023, en cas de consommation dans les 3 mois avant la délivrance de FQ

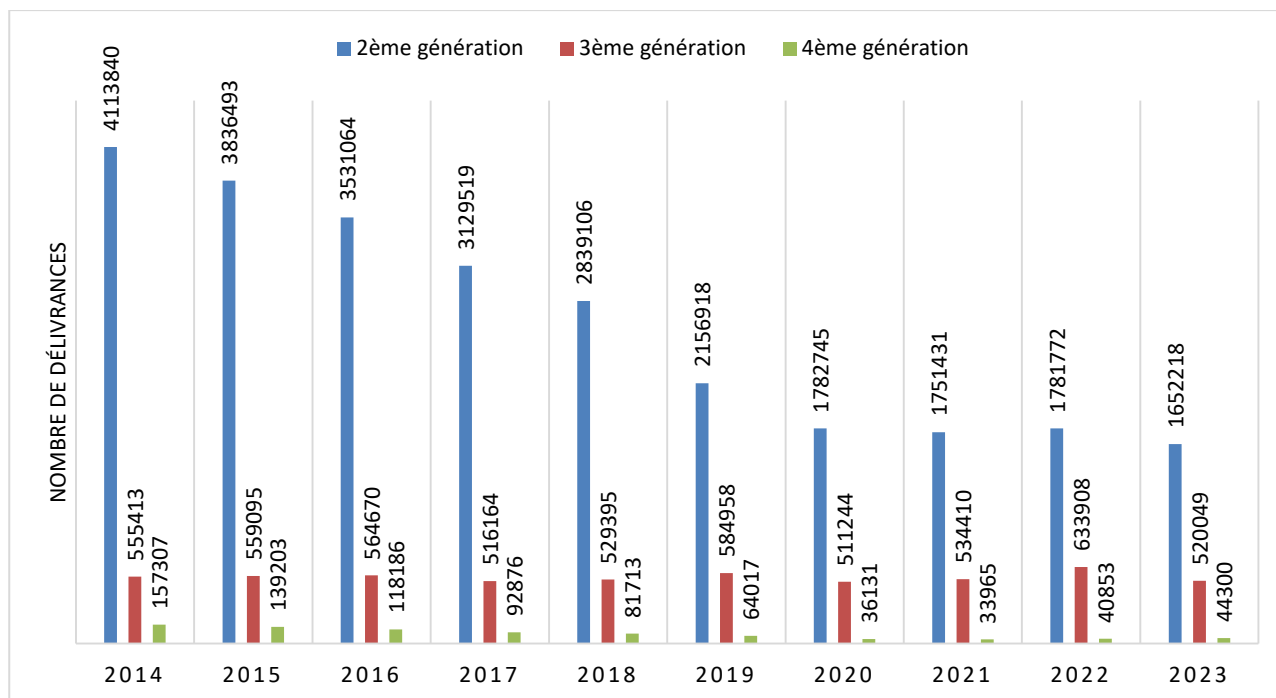
Nb ATB	Fréquence	Pourcentage
1	533 082	60.9
2	208 730	23.8
3/4/5	126 865	14.5
> 5	7 036	0.8

ANNEXE 3: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon le type de molécule de 2014 à 2023



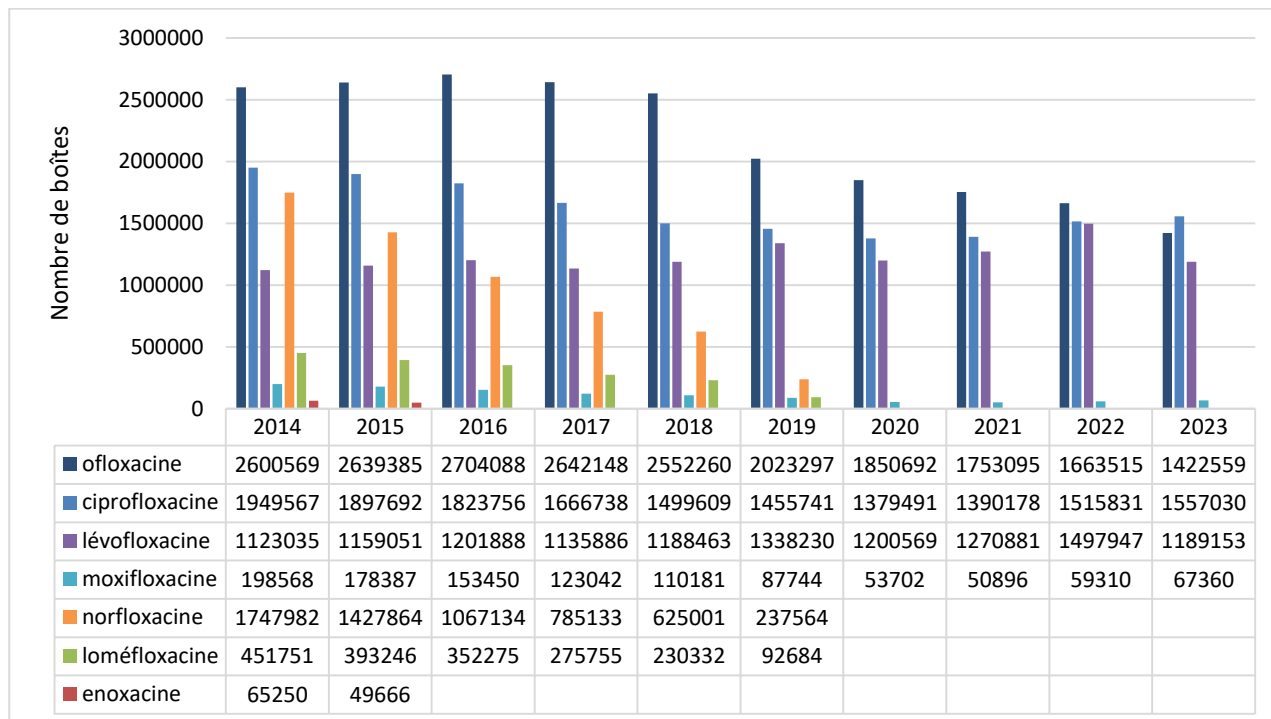
* Les délivrances d'énoxacine, de norfloxacine et de loméfloxacine, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

ANNEXE 4: Répartition des délivrances de fluoroquinolones par voie orale selon les générations des substances actives de 2014 à 2023



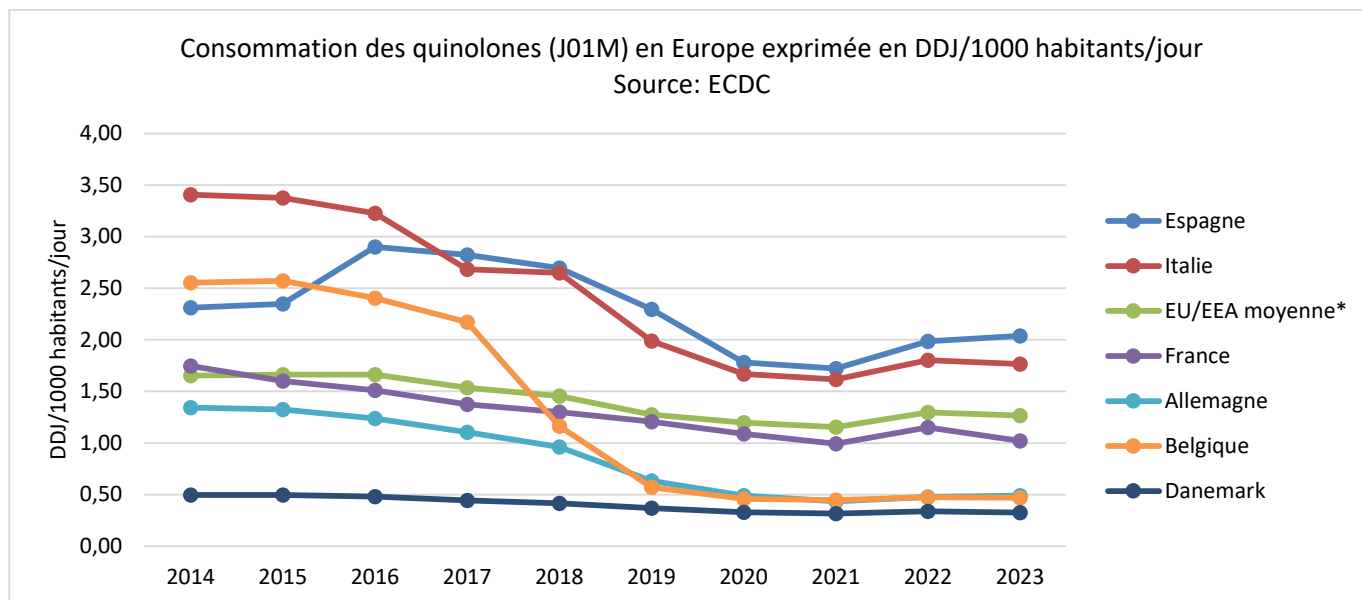
* Les délivrances d'énoxacine, de norfloxacine et de loméfloxacin, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

ANNEXE 5: Répartition du nombre de boîtes de fluoroquinolones par voie orale délivrées selon la molécule entre 2014 à 2023

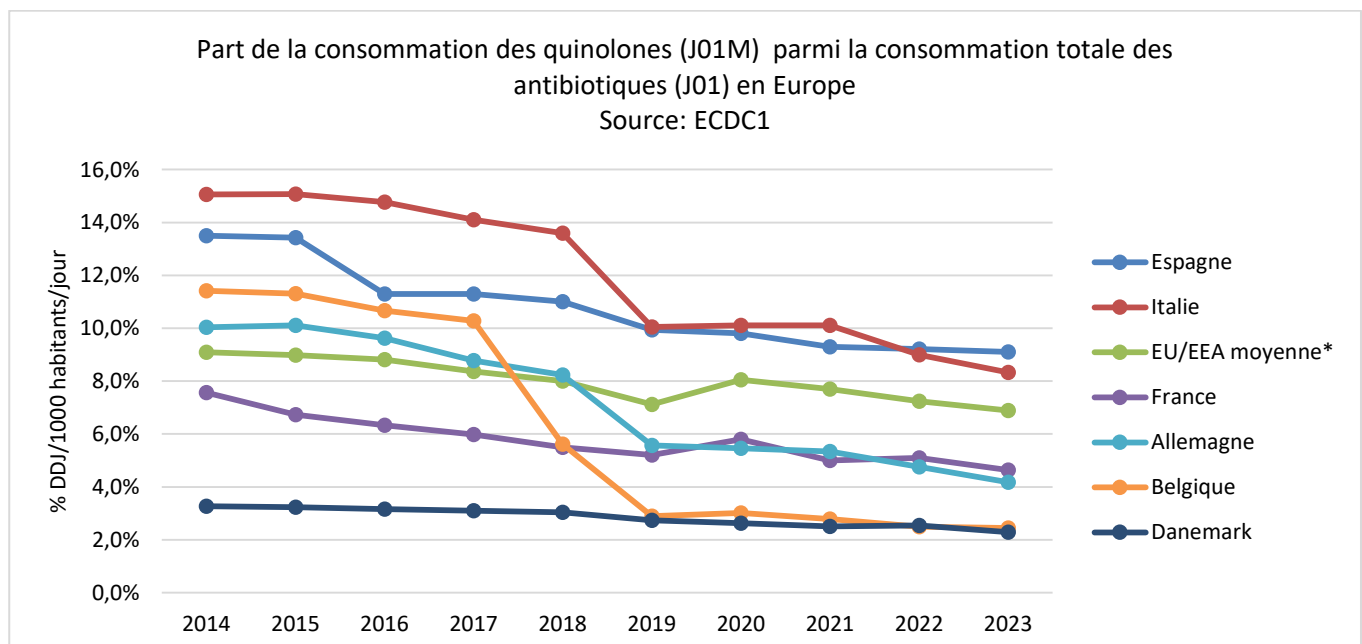


* Les délivrances d'énoxacin, de norfloxacine et de loméfloxacin, ne sont plus incluses dans ce graphe après la date de leur fin de commercialisation et/ou de remboursement.

ANNEXE 6: Evolution de la consommation des fluoroquinolones par voie orale en secteur de ville en Europe de 2014 à 2023 selon les données européennes de l'ECDC



*Moyenne brute pondérée en fonction de la population des Pays de l'Union Européenne/l'Espace Européen Economique (EU/EEA)
Source : Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2023 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023>



*Moyenne brute pondérée en fonction de la population des Pays de l'Union Européenne/l'Espace Européen Economique (EU/EEA)
Source : Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2023 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023>