

Respect des contre-indications à la prescription de quinolones en médecine ambulatoire

Do out patient prescriptions for quinolones take into account their contraindications?

Chastagner M (*), Gault M (**), Coudène JP (***), Desmerie C (****)

Résumé

Cette étude sur le bon usage des quinolones visait à vérifier si les prescripteurs en font une utilisation appropriée chez les enfants, les femmes enceintes, les sujets épileptiques, les patients traités par des médicaments dont l'association avec les quinolones est contre-indiquée, les femmes de plus de 65 ans et/ou chez les hommes lorsque les indications portées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en limitent la prescription.

En effet, il s'agit là soit de contre-indications soit d'indications n'ayant pas été validées lors de l'AMM.

L'opportunité de la prescription, en dehors des cas ci-dessus énumérés, n'a pas été recherchée.

Les prescriptions étudiées ($n = 2576$) sont issues des seules dispensations ambulatoires codées et correspondent à leur exhaustivité sur le mois de septembre 1998.

Les résultats montrent que 96 prescriptions, soit près de 4 %, ne sont pas établies dans des conditions optimales de sécurité.

Des recommandations de bonne pratique ont été diffusées aux médecins de la région Limousin à l'issue de cette étude.

Rev Med Ass Maladie 2000;1:27-32

Mots clés : quinolones ; contre-indications ; autorisation de mise sur le marché ; médecine ambulatoire.

Summary

The aim of this study was to verify whether physicians correctly prescribed quinolones in children, pregnant women, epileptics, in patients receiving drugs contraindicated when associated with quinolones, in females older than 65 years and in males when their use was restricted by government approval for commercialization (AMM). These clinical settings constitute contra-indications or unapproved indications according to the AMM. We did not seek to determine whether prescriptions in other clinical settings were appropriate.

We studied 2576 out-patient prescriptions, identified through a special drug-coding system, taken from a computer listing containing all prescriptions for September 1998. The results showed that 99 prescriptions (4%) failed to fulfill the criteria for optimal patient safety.

Consequently, additional prescription recommendations were addressed to physicians in the Limousin region.

Rev Med Ass Maladie 2000;1:27-32

Key words : quinolones; contraindications; government approval; out-patient medicine.

(*) Pharmacien-conseil, Échelon local du service médical de la Corrèze (CNAMTS), 15 bis, avenue Victor-Hugo BP 179 19011 Tulle cedex (pour correspondance).

(**) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de la Corrèze (CNAMTS).

(***) Médecin-conseil chef de service, Échelon local du service médical de la Corrèze (CNAMTS).

(****) Médecin-conseil régional, Échelon régional du service médical de la région Limousin-Poitou-Charentes (CNAMTS).

INTRODUCTION

La consommation d'antibiotiques en France est nettement supérieure à celle de ses voisins européens [1, 2] et elle s'oriente vers les spécialités les plus récentes et aussi les plus coûteuses, dont les quinolones [3, 4].

Mais le nombre et la gravité des effets indésirables de ces dernières ont augmenté, en particulier :

- les quinolones sont toxiques sur le cartilage articulaire : des lésions dégénératives des articulations ont été observées chez l'enfant et l'adolescent [5, 6] ;
- des atteintes articulaires, des myalgies, des tendinites et même des ruptures tendineuses, en particulier du tendon d'Achille, ont été observées chez des adultes aux antécédents de tendinopathies, surtout après 60 ans [6, 7, 8, 9, 10, 11] ;
- les quinolones allongent l'espace QT sur l'électrocardiogramme ; elles sont donc déconseillées chez les patients déjà porteurs de cette anomalie ou prédisposés par un traitement connu pour en favoriser l'apparition ou provoquer des torsades de pointe : *amiodarone*, *bépridil* ou *sotalol* [8, 12] ;
- des crises de type comitial ou des désordres psychologiques ont été décrits chez les épileptiques et chez les asthmatiques sous *théophylline* [6, 12] ;
- les quinolones traversent le placenta ; des effets tératogènes ont été observés chez l'animal : fentes palatines, ossifications retardées, hydro-uretères, anomalies squelettiques, communications intraventriculaires cardiaques [13] ;
- chez la femme après 65 ans, les cystites sont le plus souvent récidivantes ; il est donc recommandé d'utiliser une antibiothérapie plus longue et mieux adaptée qu'un traitement-minute par quinolone [14] ;
- certaines quinolones sont réservées exclusivement aux femmes ; il est donc contraire à l'autorisation de mise sur le marché de les prescrire à des hommes.

Une enquête de pharmacovigilance portant sur la sécurité d'emploi des fluoroquinolones a confirmé la survenue de tendinopathies dans ce type de traitement [7].

Elle a conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) à modifier les conditions d'utilisation de la *péfloxacin* (spécialité Péflicine[®] 400, 28 comprimés).

Les données du codage des médicaments utilisés par les caisses d'assurance maladie ont permis une étude descriptive et transversale visant à vérifier si les principes de précaution qui doivent présider à la prescription des quinolones étaient respectés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Population étudiée

Tous les régimes d'assurance maladie (régime général, régime agricole, professions indépendantes) des trois départements du Limousin (Corrèze, Creuse, Haute-Vienne) ont participé à cette étude, à l'exception du régime agricole de la Haute-Vienne et de celui des fonctionnaires, faute d'accès à des données codées.

Toutes les prescriptions de quinolones présentées au remboursement entre le 1^{er} et le 30 septembre 1998, ont été extraites des bases de données de l'assurance maladie sur l'ensemble de la région.

Les prescriptions de quinolones remboursées pendant la durée de l'étude ont été recherchées par requête informatique à partir du codage de toutes les spécialités.

Des requêtes informatiques complémentaires ont permis de repérer, parmi les bénéficiaires ainsi retrouvés, ceux pour lesquels la prescription d'une quinolone était *a priori* contre-indiquée ou non indiquée :

- les enfants de moins de 15 ans ;
 - les femmes enceintes (à partir de la déclaration de grossesse) ;
 - les épileptiques bénéficiant d'un traitement anti-comitial pendant les six derniers mois : *phénobarbital* (Aparoxal[®], Gardéнал[®], Alepsal[®]), *primidone* (Mysoline[®]), *clonazépam* (Rivotril[®]), *carbamazépine* (Tégrétol[®]), *éthosuximide* (Zarontin[®]), *phénytoïne* (Di-Hydan[®]), *acide valproïque sel de sodium* (Dépakine[®], Valproate de sodium *Gé*[®]), *progabide* (Gabrène[®]), *gabapentine* (Neurontin[®]), *vigabatrin* (Sabril[®]), *lamotrigine* (Lamictal[®]), *tiagabine* (Gabitril[®]), *topiramate* (Epitomax[®]) ;
 - les bénéficiaires d'un traitement médicamenteux contre-indiqué en association avec les quinolones pendant les trois derniers mois : *amiodarone* (Carbionax *Gé*[®], Cordarone[®]), *sotalol* (Sotalex[®]), *bépridil* (Unicordium[®]), *théophylline* (Dilatrane[®] LP, Euphylline[®], Tédralan[®], Théolair[®], Théostat[®], Xanthium[®], Hypnasmine[®]) ;
 - les hommes de plus de 15 ans bénéficiaires de prescriptions de quinolones réservées aux femmes : *ofloxacin* (Monoflocet[®]) et *loméfloxacin* (Logiflox[®]) ;
 - les femmes de plus de 65 ans bénéficiaires de prescriptions de quinolones réservées aux plus jeunes : *péfloxacin* (Péflicine[®] monodose 400), *ciprofloxacin* (Uniflox[®]) et *ofloxacin* (Monoflocet[®]).
- Seuls les patients figurant parmi les catégories précitées ont été retenus pour cette étude.

2. Recueil des données

Pour tous les patients dont la prescription de quinolone présentait *a priori* une contre-indication ou une indication inappropriée, il a été procédé à une recherche et extraction des archives (feuilles de soins et ordonnances médicales).

Une fiche de recueil a été renseignée pour chaque bénéficiaire (âge, sexe, spécialité prescrite, type de contre-indication).

Lors de la prescription concomitante d'une quinolone avec un médicament de la classe des anti-épileptiques, le médecin-conseil a pris contact avec le prescripteur pour confirmer la pathologie comitiale.

En effet, certains médicaments comme la carbamazépine (Tégrétol®) ou la phénytoïne (Di-Hydan®) ont des indications thérapeutiques plus larges que le traitement de la comitialité.

D'autres, comme le clonazépam (Rivotril®), sont connus pour être fréquemment prescrits en dehors des indications fixées par l'autorisation de mise sur le marché.

Dans tous les autres cas, il n'y a pas eu de contact avec le prescripteur.

3. Critères de jugement

La pratique observée a été comparée aux contre-indications figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différentes quinolones à la date de l'étude.

4. Traitement statistique des données

Elles ont été saisies puis exploitées sous logiciel Microsoft® Excel 97. Toutes les données nominatives relatives aux patients et aux prescripteurs ont été supprimées.

RÉSULTATS

1. Les prescriptions

Le nombre total de prescriptions de quinolones obtenues et analysées, conformément aux critères définis ci-dessus, est de 2 576.

Le tableau I en précise la répartition par classe EphMRA (*European Pharmaceutical Marketing Research Association*).

La prescription des antiseptiques urinaires est insignifiante. Les fluoroquinolones représentent plus des deux tiers des quinolones prescrites.

Le tableau II précise la répartition des prescriptions des quinolones urinaires par dénomination commune internationale (DCI).

Trois produits représentent les trois quarts des prescriptions : *acide pipémidique* (Pipram® fort), *énoxacine* (Enoxor®) et *loméfloxacin* (Logiflox®).

Le tableau III précise la répartition des prescriptions des fluoroquinolones par DCI.

Le produit le plus prescrit est la *norfloxacin* (Noroxine® 400) qui représente la moitié des prescriptions des fluoroquinolones et 38 % de l'ensemble des prescriptions de quinolones.

2. Les contre-indications observées

Près de 4 % des prescriptions (96/2 576) comportaient soit une contre-indication ou *a priori* une absence d'indication (93/96), soit deux anomalies de cette nature (3/96).

Les anomalies relevées sont les suivantes :

- prescriptions à des enfants : 6 ;
- prescriptions à des femmes enceintes : 2 ;
- prescriptions à des sujets épileptiques : 37 (épilepsies confirmées et traitées au moment où la prescription d'une quinolone a été établie) ; compte tenu des éléments figurant dans le résumé des caractéristiques du produit, il s'agissait soit d'une contre-indication (12/37) soit d'une précaution d'emploi (25/37) ;
- prescription malgré une association médicamenteuse contre-indiquée : 1 (association avec de la *théophylline*) ;
- prescriptions à des femmes de plus de 65 ans (en moyenne 74 ans ; mini : 66 ; maxi : 92 ans) de spécialités n'ayant plus d'indication au-delà de cet âge : 27 ; l'échantillon comportait 117 prescriptions de ces spécialités ; près d'une fois sur quatre donc (27/117 ; 23 %), ces produits sont prescrits hors des limites d'âge fixées dans le résumé des caractéristiques ;

Tableau I
Répartition des prescriptions de quinolones ($n = 2576$) selon la classe EphMRA
(*European Pharmaceutical Marketing Research Association*)

	Quinolones urinaires <i>G 04 A2^a</i>	Antiseptiques urinaires <i>G 04 A3^a</i>	Fluoroquinolones <i>J 01 G1^a</i>	Total
Nombre prescriptions	814	4	1758	2576
(%)	31,6	0,2	68,2	100

^a classe EphMRA.

Tableau II
Répartition des prescriptions de quinolones urinaires
(G 04 A2) selon la dénomination commune internationale
(DCI) et le nom de spécialité français ($n = 814$)

	Nombre de prescriptions (%)
Acide pipémidique 400 mg (Pipram [®] Fort)	244 30,0 %
Loméfloxacine (Logiflox [®])	211 25,9 %
Enoxacine (Enoxor [®])	203 24,9 %
Péfloxacine (Péflacine [®] 400 monodose)	56 6,9 %
Fluméquine (Apurone [®])	51 6,3 %
Ciprofloxacine (Uniflox [®])	35 4,3 %
Acide nalidixique (Négram [®] suspension)	8 1,0 %
Acide nalidixique (Négram [®] Forte)	5 0,6 %
Acide pipémidique 200 mg (Pipram [®])	1 0,1 %
Total	814 100 %

Tableau III
Répartition des prescriptions de fluoroquinolones (J 01 GI)
selon la dénomination commune internationale (DCI) et le nom
de spécialité français ($n = 1 758$)

	Nombre de prescriptions (%)
Norfloxacine (Noroxine [®] 400)	983 55,9 %
Ciprofloxacine (Ciflox [®])	447 25,4 %
Ofloxacine (Oflocet [®])	291 16,5 %
Ofloxacine (Monoflocet [®])	26 1,5 %
Péfloxacine (Péflacine [®] 400 28 cp)	10 0,6 %
Sparfloxacine (Zagam [®])	1 0,1 %
Rosoxacine (Eracine [®])	0 0,0 %
Total	1 758 100 %

– prescriptions à des hommes de spécialités dont la seule indication est la cystite aiguë de la femme : 26 ; dans 11 % des cas (26/237), ces spécialités réservées aux cystites de la femme sont prescrites à des hommes. Plus des trois quarts de ces hommes (20/26) avaient plus de 60 ans (en moyenne 73 ans).

Aucune association contre-indiquée avec *amiodarone*, *bépridil* ou *sotalol* n'a été retrouvée.

DISCUSSION

1. Limites de l'étude

Les bases de données de l'assurance maladie permettent d'entreprendre assez aisément des études relatives au mésusage des médicaments. Elles permettent une appréciation intéressante d'une pratique pendant une période déterminée.

Toutefois, le codage n'était pas exhaustif à la date de l'étude (taux évalué à 70%) ; de plus, le régime agricole de la Haute-Vienne et celui des fonctionnaires n'avaient pas pu participer à l'étude faute d'accès à ces données codées. Ceci interdit toute extrapolation au-delà des populations étudiées.

Seules les contre-indications des quinolones identifiables par requête informatique (âge des patients, co-prescriptions, etc.) ont été étudiées ici, ce qui limite également le champ de l'étude.

En effet, il existe d'autres contre-indications à l'emploi des quinolones qu'il est impossible de repérer sur le simple examen des bases de données issues du codage des médicaments : antécédents d'hypersensibilité aux quinolones, de tendinopathie avec une fluoroquinolone ; antécédents convulsifs ; allongement connu de l'espace QT ; déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ; insuffisance rénale sévère ; femme qui allaite.

La justification médicale des prescriptions dans le respect des indications de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été recherchée auprès des prescripteurs. Les cas de non-indications, hormis ceux ayant trait à l'âge et au sexe, ne sont donc pas connus.

Cette étude ne prend pas en compte le contexte clinique lors de la prescription et ignore si les prescriptions ne respectant pas les principes de précaution ont provoqué des effets indésirables.

2. Quinolones et médicaments anti-épileptiques

La contre-indication la moins respectée (37 cas) est l'association d'une quinolone avec un anti-épileptique. Elle est même très probablement sous-estimée, car les éventuels antécédents d'épilepsie ou de convulsions n'ont pas été recherchés chez les patients.

Les contre-indications inscrites dans le résumé des caractéristiques du produit fourni par le dictionnaire des spécialités Vidal[®], varient beaucoup d'une spécialité à l'autre. L'épilepsie constitue, selon les produits, soit une contre-indication absolue, soit une simple précaution d'emploi.

3. Quinolones, âge et sexe

Certains produits ont des indications chez l'homme, d'autres pas.

Le fait que les prescriptions de quinolones réservées à la femme aient été établies pour des hommes d'âge souvent supérieur à 60 ans (en moyenne 73 ans) constitue un facteur de risque accru en faveur d'une tendinopathie [7, 8, 9, 10, 11].

De nombreuses prescriptions relevées dans cette étude étaient inadaptées à la femme de plus de 65 ans.

La clearance de la créatinine diminue avec l'âge, et impose de réduire les doses médicamenteuses et d'espacer les prises. Le fait de donner de fortes doses lors d'un traitement-minute majore le risque d'apparition d'effets indésirables chez la personne âgée : tendinopathies, manifestations neuro-psychiatriques, voire insuffisance rénale [7].

4. Quinolones, grossesse et enfant (< 15 ans)

Deux cas de prescriptions chez la femme enceinte ont été mis en évidence dans cette étude. Ces grossesses (l'une au milieu du deuxième trimestre, l'autre au milieu du troisième) ne pouvaient être ignorées des prescripteurs.

Les quinolones sont des antibiotiques prescrits dans les infections urinaires, affections courantes chez la femme jeune, et chez la femme enceinte en particulier. Toutes les quinolones traversent le placenta et les situations cliniques requérant leur utilisation restent rares [13]. Devant la pauvreté des données cliniques et face à des expérimentations animales inquiétantes, la prudence s'impose.

Six cas de prescriptions à des enfants âgés de 6 à 14 ans ont été répertoriés. La toxicité des quinolones sur le cartilage articulaire a été démontrée par l'expérimentation animale.

Selon certains auteurs, la contre-indication chez l'enfant peut être transgressée lorsque le bénéfice attendu est manifestement supérieur au risque d'atteinte articulaire [8]. Dans cette étude, le prescripteur n'a pas été interrogé sur le contexte clinique. Le motif de la prescription et l'évaluation qui a été faite du rapport bénéfice/risque ne sont donc pas connus, ce qui interdit toute conclusion.

5. Quinolones et théophylline

L'association *énoxacinéthéophylline* – qui est à proscrire – a été retrouvée une seule fois. Dans cette

association, la fluoroquinolone agit en tant qu'inhibiteur enzymatique avec risque d'augmentation du taux plasmatique de *théophylline* [12].

Les quinolones et les fluoroquinolones font l'objet d'une utilisation de plus en plus large.

Cette étude permet de relever en pratique ambulatoire un certain nombre d'utilisations discutables de ces antibiotiques.

Le constat porte pour l'essentiel sur un non respect des indications, précautions d'emplois ou contre-indications inscrites dans les résumés des caractéristiques des produits. Ces résumés sont accessibles aux prescripteurs et aux dispensateurs dans le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques Vidal[®].

Les disparités relevées dans ces résumés selon les spécialités ne sont pas de nature à simplifier leur tâche.

Toutefois, une récente étude de pharmacovigilance conclut que la iatrogénie induite par les médicaments constitue un problème de santé publique et qu'une part en est évitable [15].

Respecter les principes de précaution propres à chaque médicament ne permet-il pas d'éviter une prise de risque inutile pour le patient ?

Cette étude a été menée à bien grâce à la contribution des médecins-conseils du régime général, de la Mutualité sociale agricole et de l'Assurance maladie des professions indépendantes du Limousin. Nous tenons à les en remercier tous.

Le centre régional de pharmacovigilance du Limousin a été informé des résultats de cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Carrie Ag, Zhanell GG. Antibacterial use in community practice. *Drugs* 1999;57,6:871-81.
2. Lecomte T. Consommation de pharmacie en Europe en 1992 : Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni. *Credes, Paris-V, décembre 1994, n° 1048.*
3. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés - Echelon national du service médical. Enquête morbidité prescriptions pharmaceutiques : les antibiotiques. Paris : CNAMTS, mars 1985.
4. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés - Echelon national du service médical. Enquête nationale sur la pharmacie en mai 1993. Paris : CNAMTS, janvier 1996.
5. Anonyme. Fluoroquinolones en pédiatrie : respecter les contre-indications. *Revue Prescrire* 1997;17,170:115.
6. Choisy H, Pierfitte C, Deschamps F et coll. Effets indésirables des fluoroquinolones. *Concours Médical* 1995;117,24:1880-3.
7. Scheen AJ. Effets secondaires des fluoroquinolones : l'expérience de la pharmacovigilance française. *Rev Med Liège* 1995;50,11:492-3.
8. Stahlmann R, Hartmut Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999;58 (suppl. 2):38-48.
9. Anonyme. Rupture tendineuse sous fluoroquinolones. *Revue Prescrire* 1995;15,153:506.

10. Dellamonica P. Fluoroquinolones. *Concours médical* 1995;117, 35:2808.

11. Bertin P, Bonnet C, Négrier I et coll. Manifestations iatrogènes des traitements rhumatologiques et manifestations rhumatologiques des thérapeutiques. *Encycl. Med. Chir. Paris : Editions Techniques Appareil locomoteur* 1997;14 292-A₁₀.

12. Calop N, Calop J. Gérer les interactions. Les fluoroquinolones. *Le Moniteur des Pharmacies* 1998;2284:26-7.

13. Damase M. Quinolones et grossesse. *Revue Prescrire* 1998;18, 186:530-4.

14. Colau JC. Les cystites à répétition. *Concours Médical* 1998 ; 120, 24:747-9.

15. Imbs JL, Pouyane P, Haramburu F et coll. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie* 1999;54:21-7.