

Lettre aux professionnels de santé

Alternatives à la Norfloxacine pour la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les malades atteints de cirrhose

Contexte :

Suite à l'avis de la commission de transparence du 21.03.2018 la HAS a décidé de procéder au déremboursement de la norfloxacine en raison de l'absence d'amélioration du service médical rendu. Une lettre de recours co-signée par les sociétés savantes d'infectiologie et d'hépatologie (la SPILF et l'AFEF) a été adressée à la HAS pour obtenir une dérogation de remboursement de la norfloxacine en prophylaxie de l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) chez les malades atteints de cirrhose. Le 22 octobre 2019, la commission de transparence de la HAS s'est prononcée en défaveur d'un tel recours, compte tenu de l'absence d'AMM de la norfloxacine dans cette indication. La SPILF et l'AFEF ont été invitées à contacter l'ANSM afin d'évaluer la capacité d'un laboratoire produisant un générique de norfloxacine à solliciter une extension d'AMM pour cette indication. Toutefois, la production et la disponibilité de la norfloxacine devraient peu à peu diminuer.

Sources : 1-10

Points-clés :

1. L'antibioprophylaxie de l'ISLA doit être réservée aux malades à haut risque : il s'agit 1) de prophylaxie primaire des malades ayant une cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéines (<15 grammes par litre) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C) 2) de prophylaxie secondaire des malades ayant un antécédent d'ISLA.
2. Il existe peu d'études ayant évalué l'efficacité d'antibiotiques autres que la norfloxacine en prophylaxie (primaire et secondaire) de l'ISLA chez les malades atteints de cirrhose. Ces études ont porté sur 3 molécules : la ciprofloxacine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la rifaximine. Ces recommandations sont des avis d'experts.
3. Les schémas avec prise hebdomadaire (exemple ciprofloxacine) exposent à des concentrations d'antibiotiques infra-inhibitrices prolongées et à fort potentiel de sélection ; le choix a été fait de privilégier la prise quotidienne pour améliorer l'observance.
4. **La rifaximine** est un antibiotique en cours d'évaluation dans la prophylaxie de l'ISLA. Cependant les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour proposer d'emblée la rifaximine en prophylaxie primaire ou secondaire de l'ISLA. Ce traitement devra être réservé aux malades ayant une encéphalopathie hépatique nécessitant un traitement par rifaximine en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique. En revanche il est prioritaire d'inclure les malades candidats à une prophylaxie

primaire de l'ISLA dans l'étude Propila-rifax (PHRC national NCT03069131) qui permettra de répondre à cette question.

5. En cas d'indication à une prophylaxie **le 1^{er} choix** se porte sur la **ciprofloxacine** à la posologie de 500 mg par jour. La ciprofloxacine est la seule fluoroquinolone étudiée dans cette indication en alternative à la norfloxacine. Malgré l'impact important des fluoroquinolones sur le microbiote digestif, et en conséquence, du risque d'émergence de bactéries multi-résistantes, le groupe de travail a considéré que cette molécule devait être proposée en 1^{ère} intention en raison d'une meilleure efficacité sur *E. coli* en France et des risques iatrogènes rares mais potentiellement graves du **triméthoprim-sulfaméthoxazole**.
6. Lorsque la ciprofloxacine ne peut être utilisée, **le 2^{ème} choix** se porte sur le **triméthoprim-sulfaméthoxazole** 800/160, à la posologie de 800/160 mg 1 fois par jour (Bactrim® Forte). Ce traitement nécessite une surveillance hématologique, rénale, et cutanée. Une supplémentation en acide folinique est à envisager en cas d'anémie, de neutropénie ou de carence en folates, à la posologie de 5 mg par jour. En cas de rash cutané (survenant en général en début de traitement) le traitement devra être interrompu sans délai. Malgré la contre-indication formelle notifiée dans le résumé des caractéristiques du produit, le groupe de travail a considéré que les études ayant testé le triméthoprim-sulfaméthoxazole dans l'indication de prophylaxie de l'ISLA était suffisante pour formuler de telles recommandations.
7. Chez les malades souhaitant poursuivre à leur charge la norfloxacine à la posologie de 400 mg/jour, cette option reste bien sûr possible tant que le produit est disponible.

Tableau récapitulatif

Indications d'antibioprophylaxie		
1. Prophylaxie primaire : cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protides (<15 grammes par litre) et associée à une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) 2. Prophylaxie secondaire : malades ayant un antécédent d'ISLA		
Options	Posologie	Remarques
Norfloxacine	400 mg 1 fois par jour	A la charge du patient
Ciprofloxacine	500 mg 1 fois par jour	Surveillance des tendinopathies, prévention de la photosensibilisation Posologie à adapter à la fonction rénale
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	800/160 mg 1 fois par jour	Surveillance toxicité hématologique, rénale, cutanée et hépatique Envisager supplémentation en acide folinique en cas d'anémie ou de neutropénie ou carence en folates

Rifaximine	550 mg 2 fois par jour	En cas d'encéphalopathie hépatique associée Sinon : dans le cadre de l'essai Propila-Rifax si prophylaxie primaire
------------	------------------------	---

Références

1. Alvarez RF, Mattos AA de, Corrêa EBD, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2005;42:256–262.
2. Assem M, Elsabaawy M, Abdelrashed M, et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatol Int* 2016;10:377–385.
3. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, et al. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1450–1454.
4. Lontos S, Shelton E, Angus PW, et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014;15:260–267.
5. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients with Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018;155:1816-1827.e9.
6. Mostafa T, Badra G, Abdallah M. The efficacy and the immunomodulatory effect of rifaximin in prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic Egyptian patients. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol* 2015;26:163–169.
7. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatol Baltim Md* 1995;22:1171–1174.
8. Singh N. Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Prevention of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595.
9. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774–779.
10. Yim HJ, Suh SJ, Jung YK, et al. Daily Norfloxacin vs. Weekly Ciprofloxacin to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1167–1176.

Groupe de travail :

Dr Laure Elkrief (Hépatologue, CHU de Tours), Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale

Dr Isabelle Ollivier-Hourmand (Hépatologue, CHU de Caen), Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale

Pr Renaud Verdon (Infectiologue, CHU de Caen), Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Dr Véronique Duhalde (Pharmacienne, CHU de Toulouse)

Dr Richard Moreau (Hépatologue, Hôpital Beaujon, Clichy)