

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 094/12

**L'APPORT DES QUINOLONES EN NEONATALOGIE :
INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES
(A propos de 21 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/06/2012

PAR

Mr. MARWANE ELBAKKALI

Né le 14 juillet 1981 à Taounat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Nouveau-né - Quinolones - Ciprofloxacine - Indications - Effets secondaires

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. OULMAATI ABDALLAH.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	7
PARTIE THEORIQUE	9
I. Historique	9
II. Les aspects généraux des quinolones	12
1. Structure chimique	12
2. Molécules et classification	16
3. Mécanisme d'action	24
4. Mécanismes de résistances	30
5. Pharmacodynamie	31
6. Pharmacocinétique	32
7. Le spectre antibactérien	34
III. l'utilisation des quinolones en médecine humaine.....	37
1. Les principales indications thérapeutiques	37
2. Les contreindications	42
3. Les précautions d'emploi	43
4. Les interactions médicamenteuses	44
5. Les effets secondaires	45
MATERIEL ET METHODE	47
I. Matériel	47
II. Méthode	47

RESULTATS	49
I. Observations (de l'admission à l'introduction des quinolones).....	49
II. Les données épidémiologiques	59
1. Age à l'admission	59
2. Sexe	60
3. Age gestationnel	61
4. Motif d'admission en néonatalogie	62
III. Diagnostics à l'admission	64
IV. Les données bactériologiques	65
V. L'introduction des quinolones	70
1. Ordre d'introduction	70
2. Age à l'introduction	72
3. Evolution des nouveau-nés avant l'introduction des quinolones	72
4. Motif d'introduction	72
5. Molécules utilisées	75
6. Voies d'administration pendant la durée de l'hospitalisation.....	75
7. Dose.....	76
8. Durée de traitement par la quinolone pendant l'hospitalisation	78
9. Antibiotiques associés aux quinolones	78
VI. Les effets secondaires observés pendant la durée d'administration des quinolones	79
1. Vue globale sur les événements indésirables	79
2. Revue des effets secondaires observés	81
VII. L'évolution	85
1. Guérison	85
2. Décès	85

VIII. Le suivi	87
IX. La confrontation des données	88
1. Survenue d'effets indésirables par rapport au terme	88
2. Survenue d'effets indésirables par rapport au sexe	89
3. Survenue d'effets indésirables par rapport à la dose	90
4. Survenue d'effets indésirables par rapport à la voie d'administration .	91
5. Survenue d'effets indésirables par rapport à l'issue de l'hospitalisation	92
6. Synthèse de la confrontation des données.....	93
DISCUSSION	94
I. Vue générale sur le travail	98
II. Les données épidémiologiques	99
III. Les données bactériologiques	102
IV. L'introduction des quinolones	104
V. Les effets secondaires	110
VI. L'issue de l'hospitalisation	114
VII. Le suivi à moyen terme	115
RECOMMANDATIONS	117
CONCLUSION	119
RESUME	121
REFERENCES	127
ANNEXES	133

ABREVIATIONS

AAP	: American Academy of pediatrics
AFSSAPS	: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT	: alanine amino transférase
AMK	: Amikacine
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMX	: amoxicilline
ASAT	: aspartate amino transférase
ASC	: aire sous la courbe
ATB	: antibiothérapie
CIPRO	: Ciprofloxacine
CLT	: clarithromycine
Cmax	: concentration plasmatique maximale
CMB	: concentration minimale bactéricide
CMI	: concentration minimale inhibitrice
CRP	: C-réactive protéine
CTM	: céfotaxime
CTX	: céftriaxone
CTZ	: céftazidime
DHA	: déshydratation
DR	: détresse respiratoire
EBC	: exacerbation de bronchite chronique
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
FQ	: Fuoroquinolones
GB	: Globules blancs (en 1000 éléments/ ml)
GG	: grossesse gémellaire

GM	: gentamycine
HB	: hémoglobine (en g/dl)
Hémo	: hémoculture ;
HPM	: hépatomégalie
HSHC	: hydrocortisone
IM	: intra muros
IMF	: infection matérnofoetale
IMP	: imipenem
INN	: infection néonatale
IST	: infection sexuellement transmissible
IV	: intraveineux
JSM	: josamycine
OFL	: ofloxacine
OMS	: Organisation mondiale de santé
PAA	: poids à l'admission
PAC	: pneumonie aiguë communautaire
PAN	: poids à la naissance
PFC	: plasma frais congelé
PLQ	: plaquettes en milliers
PNO	: pneumothorax
PNP	: pneumopathie
PO	: per os
QG	: culots globulaires
QP	: culots plaquettaires
RA	: réflexes archaïques
RX	: radiographie

SA : semaines d'aménorrhée ;
SNN : souffrance néonatale
SPM : splénomégalie
SS : score de Silverman
TCA : temps de céphaline activée
TMP/SMX : triméthoprimé/sulfaméthoxazole
TP : taux de prothrombine
VA : ventilation assistée
VD : volume de distribution

INTRODUCTION

L'infection néonatale constitue un problème de santé publique à travers le monde. On estime son incidence à 1 % des naissances dans les pays industrialisés [1], le chiffre est sûrement supérieur dans les pays en voie de développement (dont le Maroc).

Ces infections potentiellement létales sont souvent d'origine bactérienne et nécessitent une antibiothérapie dans un milieu hospitalier. On se retrouve alors devant la problématique de l'arsenal thérapeutique à employer :

- D'une part, les particularités physiologiques du nouveau-né restreignent la liste des antibiotiques autorisés chez cette catégorie d'âge.
- D'autre part, l'obligation de traitement en milieu hospitalier, et spécialement dans les milieux de réanimation néonatale, expose le nouveau-né au risque d'infections nosocomiales à germes multi-résistants aux traitements usuels.

Devant cette situation, il est légitime de prévoir l'usage de molécules contre-indiquées chez le nouveau-né, tout en prenant en compte la balance bénéfice-risque d'un tel usage.

Les quinolones sont une classe d'antibiotiques à large spectre antibactérien avec des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur usage chez l'enfant est très limité voire absolument contre-indiqué en raison des effets secondaires auxquels ils exposent cette tranche d'âge, notamment les événements rhumatologiques décrits chez le modèle animal [2]. Mais, dans des cas précis, on est amené à les utiliser dans des circonstances spéciales comme traitement ultime de sauvetage, quand aucune autre alternative n'est disponible.

Ce travail de thèse est une étude rétrospective qui s'inscrit dans les efforts de valorisation de l'usage des quinolones en néonatalogie, à travers l'expérience du service de néonatalogie et réanimation néonatale du CHU-Hassan II de Fès, durant la période entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2008, à propos de 21 cas.

Les objectifs de ce travail sont :

- étudier les indications des quinolones en néonatalogie.
- étudier la prévalence d'effets secondaires des quinolones chez le nouveau-né.
- établir une balance bénéfice-risque quant à leur usage en néonatalogie.

PARTIE THEORIQUE

Les quinolones sont les premiers agents antibactériens de synthèse utilisés chez l'homme. Bactéricides, ils forment une classe d'antibiotiques qui a pris une importante place dans l'arsenal thérapeutique. Depuis le tout premier agent : l'acide nalidixique, jusqu'aux fluoroquinolones de quatrième génération, plusieurs molécules ont été synthétisées avec chacune ses particularités.

I. Historique [3 ; 4 ; 5]

- 1938 : des chercheurs du *the Sterling-Winthrop laboratories in Rochester, NY* s'aperçoivent, lors de recherches sur les antipaludéens, de l'activité bactéricide d'un produit secondaire obtenu lors de la synthèse de chloroquine : la 7-chloroquinoline.
- 1962 : *Georges Leshner* crée la première quinolone [5], directement dérivée de la 7-chloroquinoline ; l'acide nalidixique (infections urinaires pour certaines bactéries Gram (-)).
- Les années 60-70 : travaux de développement des quinolones à partir du premier composé (la 7-chloroquinoline) : la cinoxacine, l'acide piromidique, l'acide pipemidique, l'acide oxolinique et la flumequine.
- Années 80 : *Kyorin Company* crée la Norfloxacin, 1ère vraie fluoroquinolone, par adjonction au noyau de base de la piperazine diamine cyclique trouvée sur l'acide pipemidique et du 6-fluor trouvé sur la flumequine.
- 1987 : début de commercialisation de la Cirpofloxacin, le premier composé à avoir une vraie activité sur les bactéries Gram (+)
- 1991: apparition de l'ofloxacin.

- Les Années 90 : apparition de la troisième génération et les fluoroquinolones anti-pneumococciques, dont la levofloxacine, forme lévogyre Ofloxacine est le chef de file.
- Les années 2000 : quatrième génération avec un spectre élargi aux anaérobies strictes (gémifloxacine).

Les premiers temps ont vu la production de composés à spectre restreint aux bactéries gram (-) qui étaient utiles seulement pour que les infections urinaires. Aujourd'hui, il existe des composés qui couvrent presque tous les pathogènes connus, avec une diffusion tissulaire et intracellulaire remarquable.

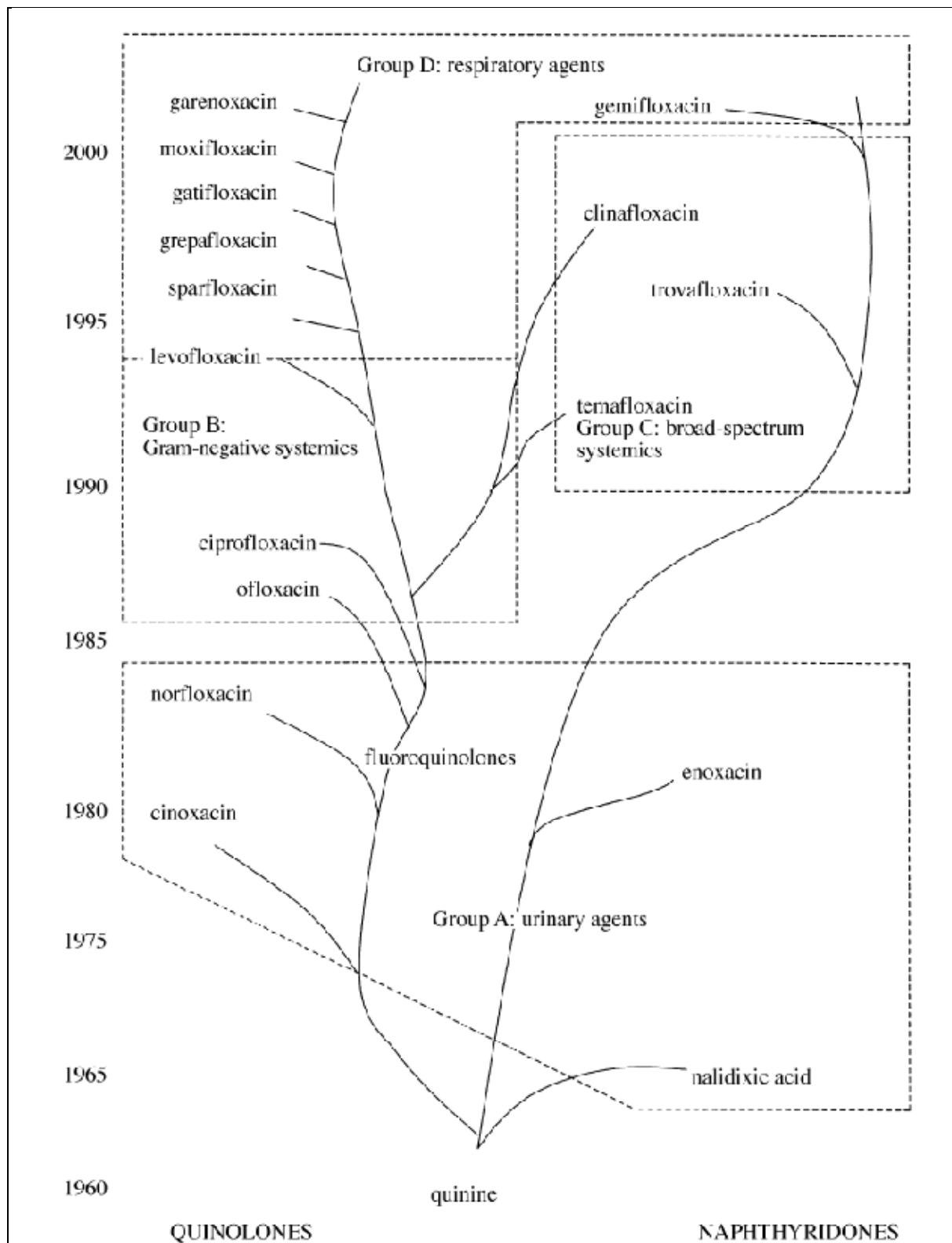


Fig. 1 : famille des quinolones [27].

II. Les aspects généraux des quinolones

1. Structure chimique [6 ; 7 ; 8 ; 27]

Les quinolones doivent leur découverte aux recherches sur la chloroquine. Des chercheurs du *the Sterling-Winthrop laboratories in Rochester, NY* ont accidentellement découvert un produit dérivé de sa synthèse et doué de vertus antibactériennes : la 7-chloroquinoline. Cette molécule a été développée pour donner l'acide nalidixique. Actuellement, plus de 10000 dérivés du noyau de base ont été décrits.

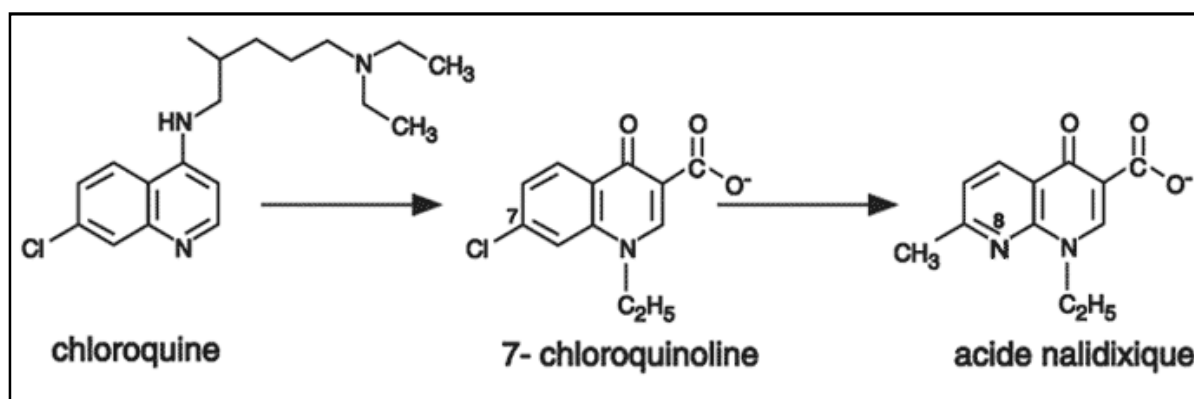


Fig. 2 : de la chloroquine à l'acide nalidixique.

Toutes les quinolones ont un noyau de base commun [7], Il s'agit de molécules planes qui possèdent :

- deux cycles aromatiques accolés. Le premier est un cycle pyridine, le deuxième est un hétérocycle (pyridine ou pyrimidine) ou un benzène
- une fonction cétone en position 4
- une fonction carboxylique -COOH en position 3

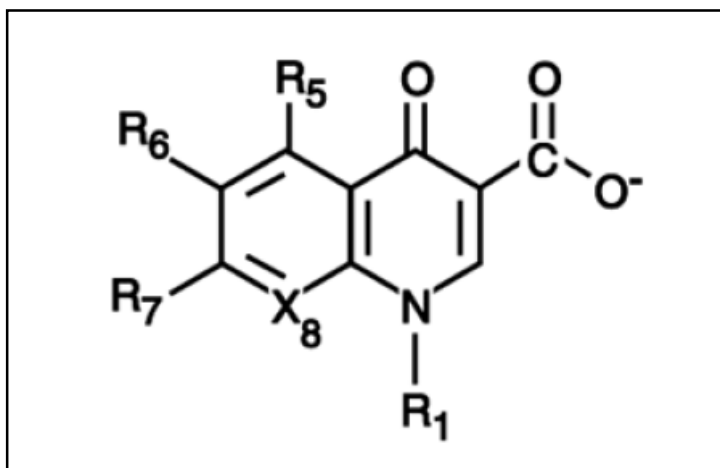


Fig.3 : Structure commune aux quinolones [7].

Les molécules de ce groupe se distinguent par [9] :

- la nature du substituant R1 porté par l'azote hétérocyclique de la quinoléine, responsable de l'activité antibactérienne globale,
- la nature du substituant R6 : une racine fluor dans les fluoroquinolones, responsable de la pénétration pariétale et de la liaison à l'ADN gyrase,
- le substituant R7 porté par le noyau quinoléine, qui définit le spectre antibactérien de la molécule,
- le remplacement du noyau phényle condensé avec un cycle pyridine dans le noyau quinoléine par un autre hétérocycle aromatique, pyridine ou pyrimidine.

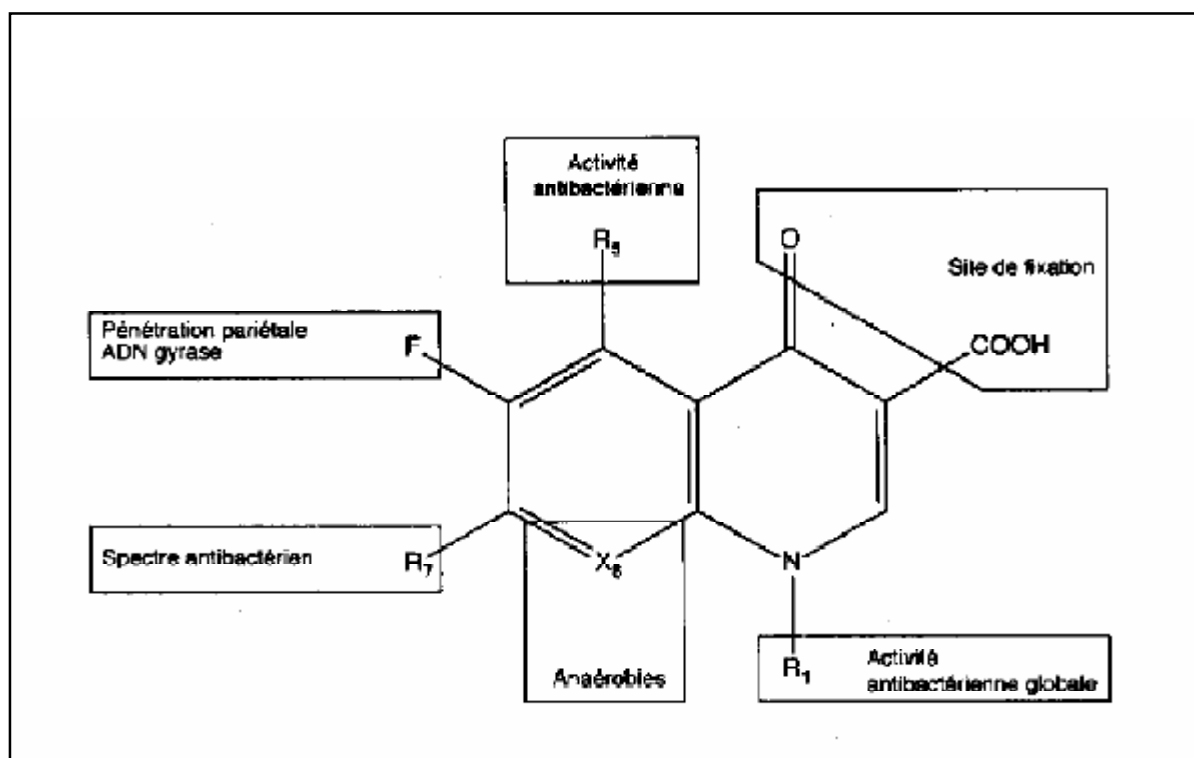


Fig.4 : relation structure/activité des quinolones [27].

Compound Name	R ¹	R ²	R ³	X
Nalidixic acid	-C ₂ H ₅	-H	-CH ₃	-N-
Cinoxacin *	-C ₂ H ₅	[Fused dioxolo ring]		-CH-
Norfloxacin	-C ₂ H ₅	-F		-CH-
Ciprofloxacin		-F		-CH-
Ofloxacin		-F		-CH-
Sparfloxacin **		-F		
Lomefloxacin	-C ₂ H ₅	-F		
Fleroxacin	-CH ₂ -CH ₂ -F	-F		
Perfloxacin	-C ₂ H ₅	-F		-CH-
Levofloxacin		-F		
Trovafloxacin		-F		-N-
Gatifloxacin		-F		
Moxifloxacin		-F		

Fig.5 : caractéristiques structurales des quinolones [9]

2. Molécules et classification [6 ; 9 ; 10 ; 11 ; 15]

Tout en conservant le noyau de base, la famille des quinolones s'est vue enrichie à travers les années de molécules de plus en plus performantes et avec des propriétés thérapeutiques plus larges.

On peut classer les quinolones en fluorées et non fluorées, ou en générations selon la chronologie d'apparition, mais cette classification n'a aucun intérêt pour le praticien. En 1997, une classification qui prend en compte en plus de la chronologie, le spectre d'action bactérien, les propriétés pharmacocinétiques et les indications communes a été proposée:

- La première génération n'est active que sur quelques bactéries Gram (-) et comprend :
 - l'acide nalidixique (Negram®, Negram Forte®)
 - la cinoxacine (Cinobac®)
 - l'acide pipémidique (Pipram®, Pipram Forte®)
 - l'acide oxolinique (Uroxin®)
 - la fluméquine (Flubactin®, usage vétérinaire)

Les deux premiers sont des antiseptiques urinaires purs en raison de leur mauvaise diffusion dans les tissus. Cette génération comprend un seul produit fluoré : la fluméquine.

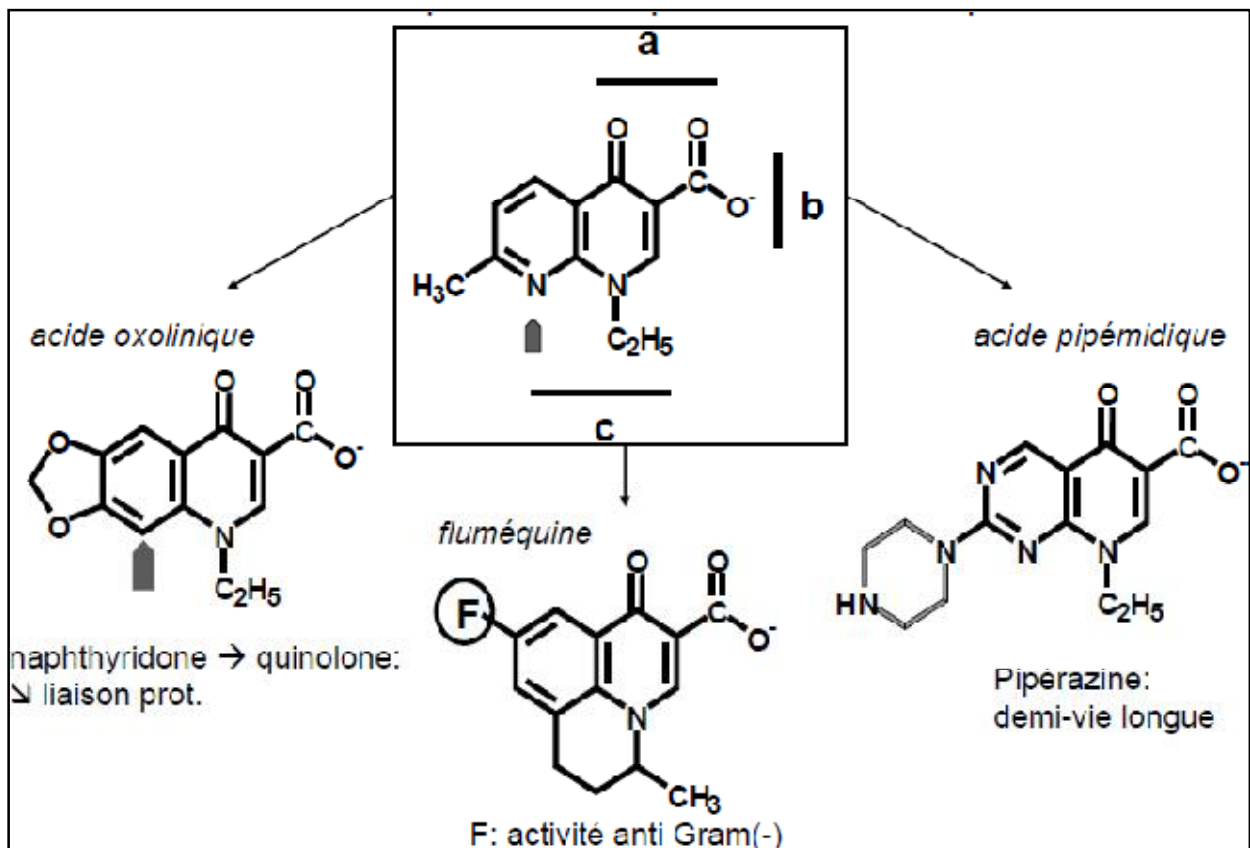


Fig. 6 : Les quinolones de 1^{ère} génération.

- La deuxième génération a vu l'apparition des fluoroquinolones, avec un spectre plus élargi sur les Gram (-) et quelque Gram (+), et une meilleure diffusion tissulaire donc de nouvelles indications en thérapeutique.
 - norfloxacin (Noroxine®)
 - ciprofloxacine (Ciflox®, Cipro®)
 - ofloxacine (Oflocet®, Monoflocet®),
 - loméfloxacine (Logiflox®, Décalogiflox®)
 - péfloxacine (Péflacine®)
 - énoxacin (Enoxor®)

Cette génération comprend des produits administrables par voie parentérale (l'ofloxacine et la ciprofloxacine), Toutefois, elle est demeurée dénuée d'activité sur le streptocoque.

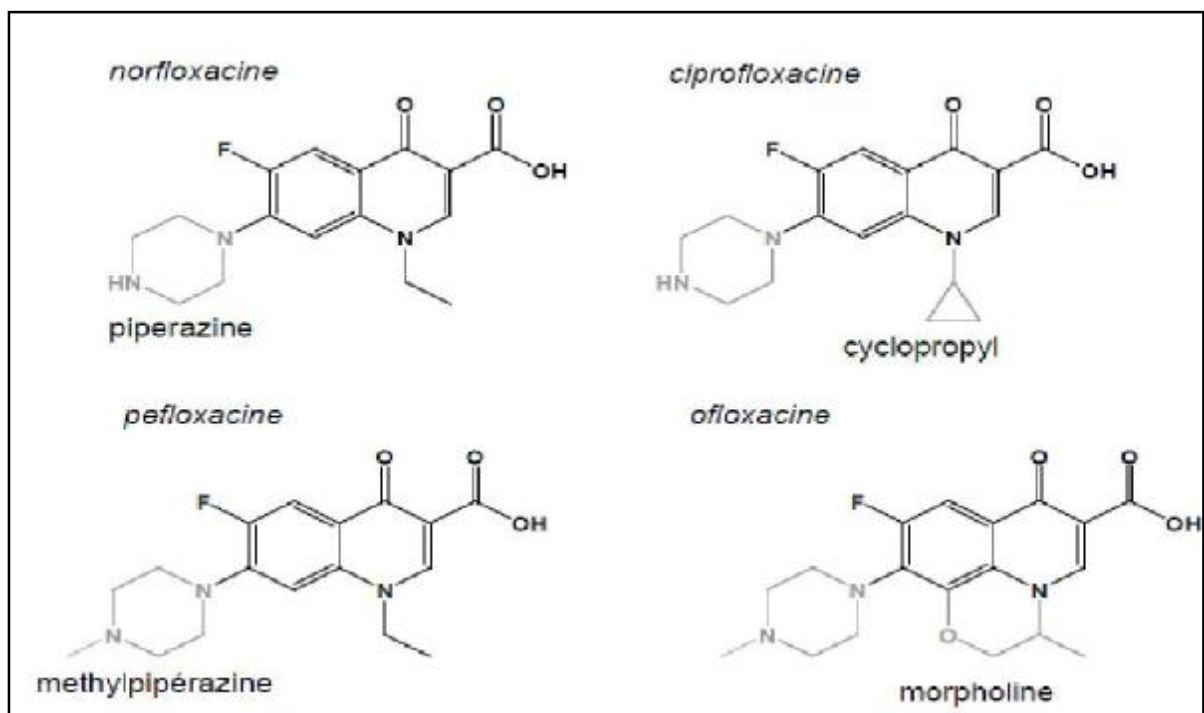


Fig. 7 : les quinolones de 2^{ème} génération.

- La troisième génération a été conçue pour couvrir plus de germes Gram (+), surtout le streptocoque pneumoniae et pyogènes, en plus du spectre des générations précédentes. Elle est également active sur des germes atypiques (Mycoplasma pneumoniae et Chlamydia pneumoniae).
 - lévofloxacine Isomère de l'oflo (Tavanic®)
 - moxifloxacine (Izilox® parfois rapportée comme de 4eme génération)
 - sparfloxacine (Zagam®)
 - pazufloxacin (Pasil®, Pazucross®)
 - balofloxacin (Baloxin®)
 - tosufloxacin (Ozex®, Tosacin®)
 - grépafloracine (Raxar®, retirée du marché)
 - gatifloxacine (Tequin®, retirée du marché)
 - temafloxacin (Omniflox®, retirée du marché)

Elle présente en outre un meilleur profil pharmacocinétique avec la possibilité de prise journalière unique. Cependant certaines molécules ont été retirées du marché après commercialisation suite à des effets secondaires graves.

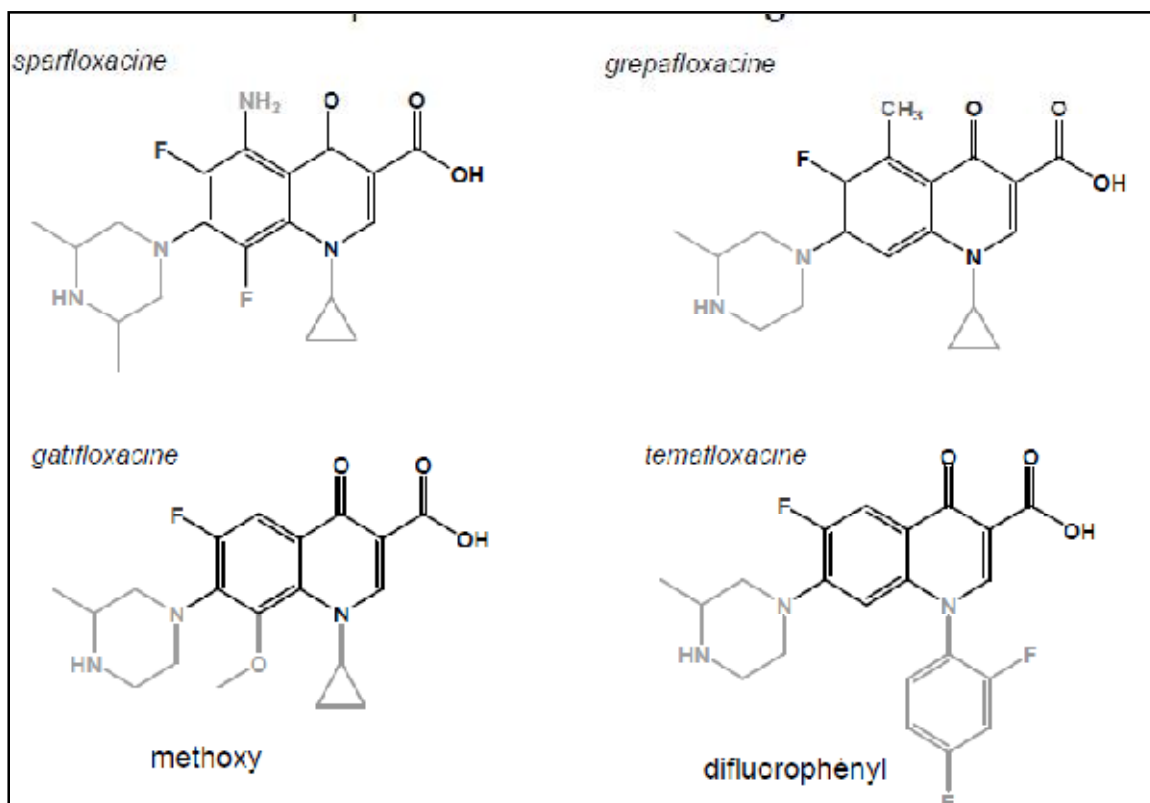


Fig. 8 : Les quinolones de 3^{ème} génération.

- La quatrième génération a élargi son spectre sur les germes anaérobies stricts.
 - trovafloxacin (Trovan®)
 - moxifloxacin (Izilox®)
 - gémifloxacin (Factive®)
 - sitafloxacin
 - clinafloxacin (molécule en développement et à usage restreint)

Cette classe est la plus récente d'un point de vue commercial mais souffre cependant des retraits successifs des molécules ou de leurs limitations d'usage. A titre d'exemple : la trovafloxacin n'est plus commercialisée en Europe en raison de l'apparition de cas graves de toxicité hépatique (aux Etats-Unis elle est réservée à l'usage hospitalier et seulement quand le pronostic vital est en jeu en l'absence d'autre alternative).

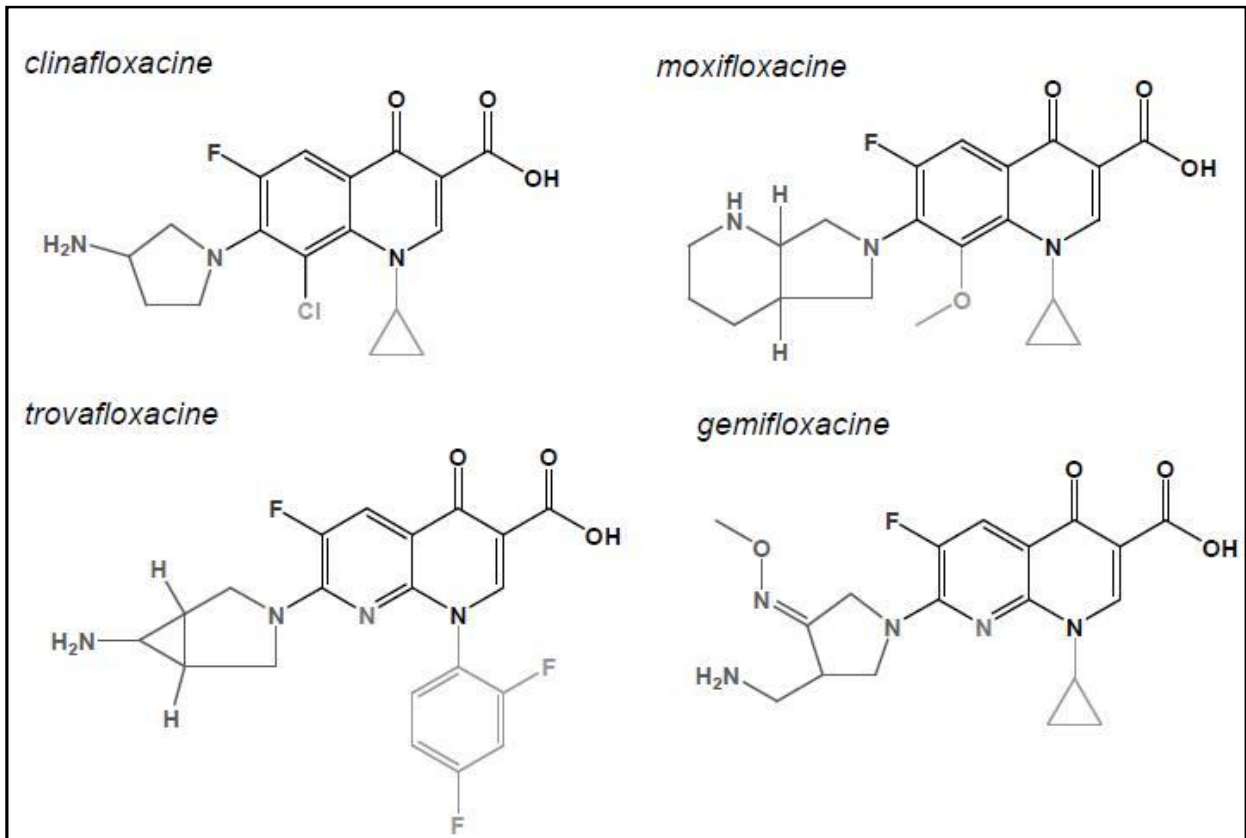


Fig. 9 : Les quinolones de 4^{ème} génération.

3. Mécanisme d'action [6 ; 9 ; 11 ; 12 ; 13 ; 14 ; 15 ; 17]

3.1. La pénétration intra bactérienne

✓ Les bactéries à Gram(+) : sont dénuées de membrane externe, avec une paroi constituée par un peptidoglycane épais. La pénétration des quinolones se fait par diffusion passive.

✓ Les bactéries à gram (-) :

La pénétration intrabactérienne se fait par deux voies :

- La voie des porines (Outer Membrane Protein) : des canaux hydrophiles sous forme de trimères pour les quinolones hydrophiles et de petite taille (< 400 dalton) (norfloxacin et ciprofloxacine)
- La voie du lipopolysaccharide (LPS): par chélation du Mg^{2+} associés au LPS et découverte de zones hydrophobes d'où pénétration des quinolones hydrophobes (sparfloxacine) [12].

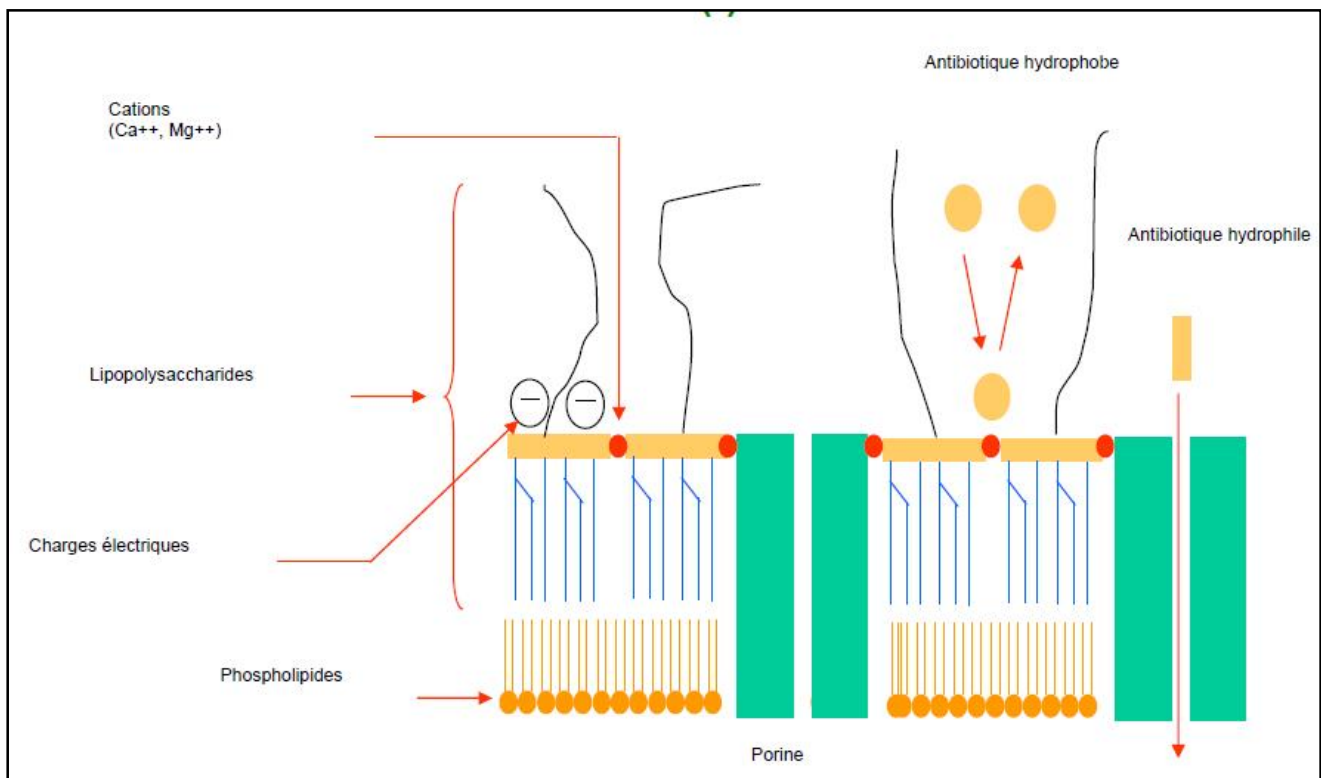


Fig. 10 : Mécanisme de diffusion intra-bactérienne des quinolones [13].

3.2. Cibles moléculaires des quinolones : les topoisomérases

Les quinolones ciblent deux enzymes liées à la réplication de l'ADN bactérien, et absentes chez les espèces animales (donc spécifiques des bactéries): l'ADN gyrase (ou topoisomerase II) et l'ADN topoisomérase IV.

- L'ADN gyrase est responsable du niveau de super-enroulement négatif dans l'ADN. Pendant les mitoses, elle réalise la linéarisation de la double hélice de l'ADN aboutissant au soulagement des contraintes de torsion lors de la réplication et de la transcription. Elle induit aussi la séparation des deux brins pour permettre la fixation des protéines de transcription.
- La topoisomérase IV est responsable de la décaténation (dé liaison) des copies d'ADN circulaires après la réplication aboutissant à la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire.

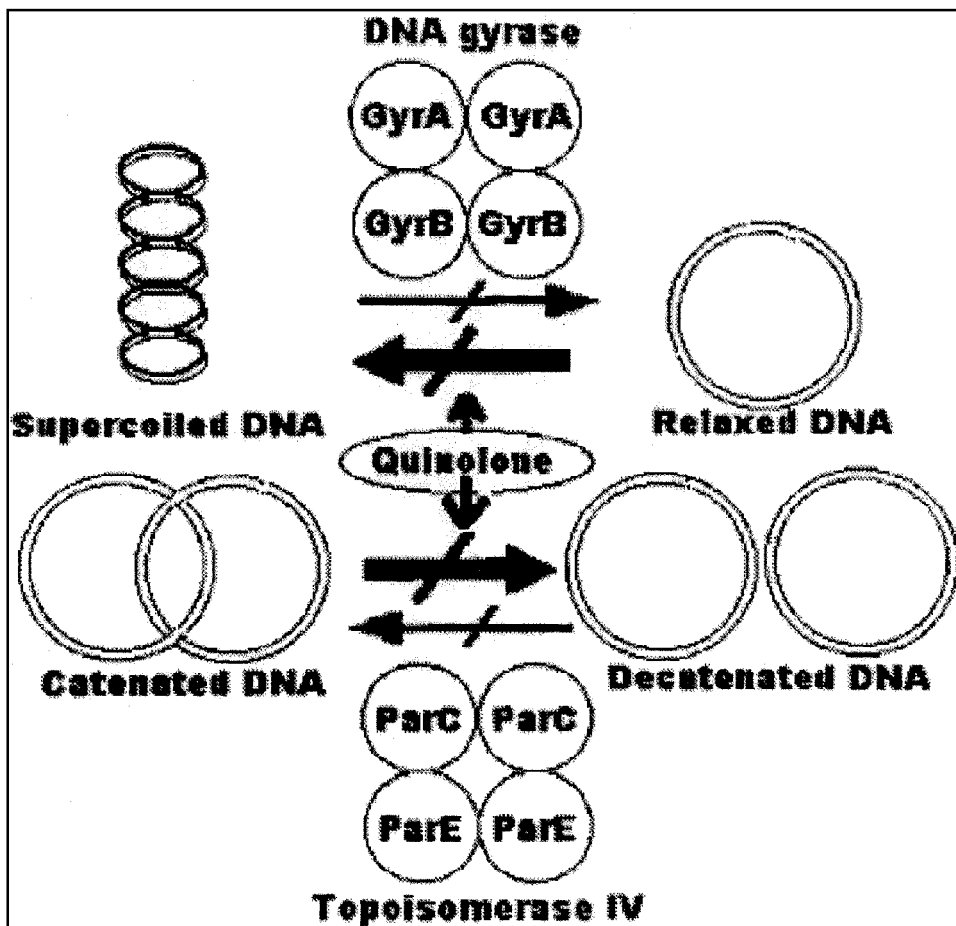


Fig. 11 : Action des quinolones sur les topoisomerases et conséquences sur la répliation d'ADN [6].

3.3. Le mécanisme de bactéricide des quinolones [9 ; 12 ; 13 ; 14]

Les quinolones interagissent avec le Complexe ADN -enzyme liée (c'est-à-dire : avec l'ADN gyrase-ADN bactérien ou avec la topoisomérase IV -ADN bactérien) pour créer des changements de conformation qui aboutissent à l'inhibition de l'activité enzymatique normale. En conséquence, le nouveau complexe drogue-enzyme-ADN bloque la progression de la fourche de réplication inhibant ainsi la synthèse bactérienne normale d'ADN et sectionnant l'ADN au site de fixation, et finalement, entraînant la mort cellulaire bactérienne rapide.

Les anciennes quinolones présentent un profil relativement uniforme à l'égard de la spécificité d'inhibition des enzymes aux différents types de bactéries. Malgré l'existence d'un certain degré de chevauchement, l'ADN gyrase tend à être la principale cible des quinolones dans les organismes Gram négatif alors que la topoisomérase IV est généralement la cible principale dans les bactéries Gram positif.

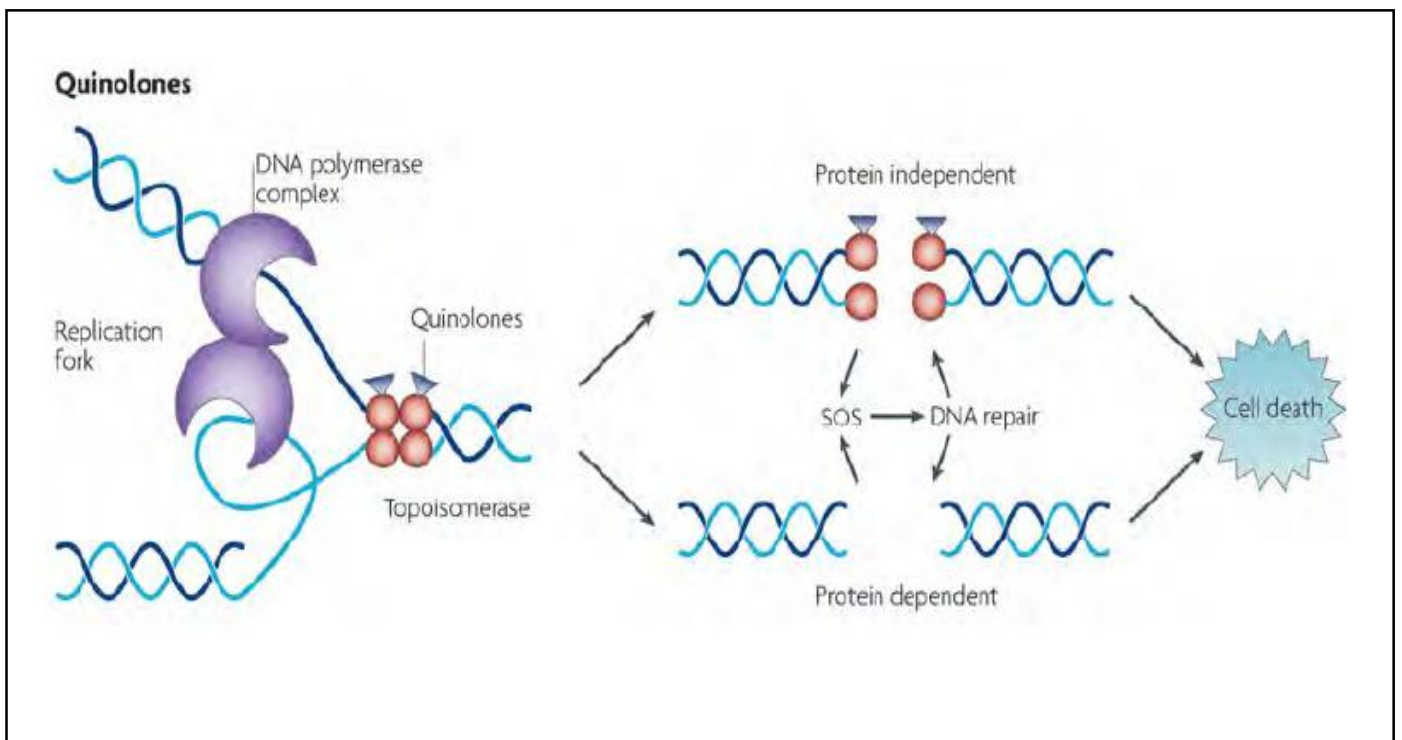


Fig. 12 : mécanisme bactéricide des quinolones [13].

4. Mécanismes de résistances [6 ; 9 ; 14 ; 15 ; 16]

Les résistances les plus répandues aux quinolones sont de nature chromosomique. Ce type de résistances se caractérise par une propagation lente et évite la transmission du gène entre espèces bactériennes différentes.

Il existe 3 mécanismes de résistance:

- La réduction de l'expression du gène codant pour les porines chez les Gram (-), conduisant à la réduction de la perméabilité de la paroi bactérienne aux quinolones.
- Une mutation du gène codant pour la sous-unité « GyrA » de l'ADN-gyrase chez les Gram (-), ou pour la sous-unité « ParC » de la topoisomérase IV chez les Gram (+), diminuant l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

Ces 2 mécanismes conduisent à une insensibilisation progressive des bactéries qui se produit au cours de l'exposition aux quinolones (émergence de résistance en cours de traitement).

- L'acquisition ou la surexpression d'une pompe à efflux : Ce mécanisme non spécifique, qui vise initialement à désintoxiquer le cytoplasme cellulaire, réduit la concentration des quinolones dans la bactérie.

Récemment, des résistances de nature plasmidique ont été rapportées, essentiellement sur des entérobactéries et des souches hospitalières de *Klebsiella*. L'émergence de ce type de résistances suscite des craintes quant à l'avenir de la classe des quinolones dans l'univers antibactérien [16].

5. Pharmacodynamie [9 ; 14 ; 18 ; 19]

5.1. Effet concentration dépendant :

L'activité antibactérienne des quinolones dépend de la dose totale administrée. Ce qui implique l'administration de bolus en visant la multiplication des taux sériques par l'augmentation des doses administrées. Le rapport ASC/CMI (aire sous la courbe/concentration minimale inhibitrice) est prédictif de l'activité pour un micro-organisme donné.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) diffère selon les molécules et les germes concernés. Et généralement, la concentration minimale bactéricide (CMB) est : $CMB \approx 2 \text{ CMI}$.

5.2. Effet post-antibiotique :

Les quinolones sont doués d'un effet post-antibiotique, c'est-à-dire le maintien d'une absence de recroissance bactérienne alors que l'antibiotique n'est plus ou quasiment plus présent dans le milieu ou à concentration inférieure au seuil d'efficacité (CMI). La durée de cet effet diffère d'une molécule à l'autre, en moyenne elle est égale à 2 à 3 heures.

5.3. Effet inoculum :

Les quinolones sont sujets à l'effet inoculum c'est-à-dire une augmentation des concentrations minimales inhibitrices en présence de concentrations bactériennes très supérieures à celles de l'inoculum utilisé pour l'antibiogramme in vitro.

6. Pharmacocinétique [9 ; 14 ; 18 ; 18 ; 21]

Les quinolones de première génération ont une biodisponibilité limitée et sont éliminées par voie rénale ce qui restreint leur usage aux infections urinaires. Aussi, dans cette partie on se contente de parler des fluoroquinolones (FQ).

6.1. Paramètres pharmacocinétiques des principales quinolones :

Le tableau suivant (tab : 1) résume les propriétés pharmacocinétiques des fluoroquinolones les plus utilisées en médecine humaine.

Tab. 1 : Propriétés pharmacocinétiques des principales FQ [9 ; 14].

Molécule	Dose (mg)	Cmax (mg/l)	Biodisponibilité	t1/2 (h)	Vd (l/kg)	Élimination rénale (%)
Norfloxacin	400	1.6	50%	4-5	1.5	25-40
Pefloxacin	400	4.6	>90%	10	1.5-2.0	30-60
Ciprofloxacine	500	1.5	60-80 %	3-5	2.5-5.0	30-50
Ofloxacine	400	3.1	85-95%	5-7	1.2	70-85
Levofloxacine	500	8.7	>90%	6-8	1.5	85-90
Moxifloxacine	400	3.6	90%	10	2	20-30

Avec :

- Cmax = concentration plasmatique maximale
- Vd = volume de distribution
- T1/2 = demi-vie
- Dose = dose unitaire chez un adulte de corpulence normale

6.2. Absorption

L'absorption par voie orale des quinolones est très bonne (biodisponibilité, tab.1). Elle se fait au niveau duodéal et jéjunal. Elle est toutefois ralentie par l'alimentation et diminuée par la présence de cations divalents tels que les antiacides à base de gels d'alumine.

L'absorption de la ciprofloxacine diminue à l'augmentation de la dose, probablement en raison du dépassement du seuil d'absorption maximal.

6.3. Distribution

A l'exception de la première génération, la distribution des FQ est large, en raison de leur bonne diffusion tissulaire, (les valeurs de volume de distribution (VD) >1 l'illustrent bien). Elle leur assure des concentrations élevées dans certains tissus (tissus mous, muscles, poumons), ce qui est donc favorable au traitement des infections qui y sont localisées. De même, les FQ s'accumulent dans les phagocytes, et peuvent donc agir sur les germes intracellulaires sensibles.

Les FQ sont peu liées aux protéines plasmatiques (25-50%).

6.4. Élimination

L'élimination des quinolines se fait par voie hépatique et/ou rénale, en fonction du produit envisagé. Norfloxacine, Ofloxacine, Enoxacine, Lomefloxacine sont éliminées sous forme inchangée dans les urines. La voie hépatique prédomine pour la pefloxacine (générant son principal métabolite : Norfloxacine). La Ciprofloxacine a une élimination double, urinaire et hépatique.

Les autres FQ actuellement disponibles sur le marché sont éliminées par voie rénale et hépatique.

L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Les demi-vies d'élimination sont variables d'un composé à l'autre, permettant une à deux prises médicamenteuses par jour.

La demi-vie varie entre 3 et 11 heures. Elle est plus longue pour les molécules ayants un substituant encombré en position 7.

7. Le spectre antibactérien [4 ; 7 ; 9 ; 14 ; 19]

7.1. Les quinolones urinaires ou de 1ère génération

Elles sont habituellement actives sur : *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*.

Elles sont inactives sur : *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

7.2. Les Quinolones systémiques ou de 2ème génération

Elles sont habituellement actives sur les enterobacteries, les bacteries intracellulaires, les staphylocoques meti-S, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis et Bacillus anthracis (bacille du charbon).

Elles sont inconstamment actives sur Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus meti-R, Enterococcus, Listeria monocytogenes, Nocardia et la plupart des bacteries anaerobies.

La Ciprofloxacinne possede la meilleure activite sur P. aeruginosa.

7.3. Les quinolones antipneumococciques

En plus du spectre de la 2^{ème} génération, la Levofloxacinne et la Moxifloxacinne possèdent une activité in vitro sur S. pneumoniae, y compris les souches résistantes à la pénicilline et aux macrolides.

Ciprofloxacinne, Ofloxacinne et Moxifloxacinne ont, in vitro, une activité sur certaines espèces de mycobacteries.

7.4. Les quinolones de quatrième génération :

Cette classe, bien que non représentée sur le marché mondial (sauf les Etats-Unis et certains pays européens), a été conçue pour couvrir un spectre plus large

incluant les anaérobies strictes (tel que B.fragilis). Cependant, elle a perdu un peu d'activité sur les Gram(-) et le P. aeruginosa.

La moxifloxacin, classée parfois dans cette catégorie, possède également une activité sur quelques bactéries anaérobies.

* Remarque

Ce spectre change constamment en raison de l'émergence de résistances et des particularités écologiques de chaque région. Aussi, l'antibiogramme reste le seul moyen pour définir et surveiller la sensibilité des germes à l'égard de chaque molécule.

	Sensible	Modérément sensible	Résistant
Ciprofloxacine	<p><i>Acinetobacter</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Campylobacter</i> <i>Chlamydia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>H. influenzae – parainfluenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae – oxytoca</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria</i> <i>Pasteurella</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Saundersella</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> <i>Staph. méti-S (aureus/coagulase-)</i> <i>Yersinia</i></p>	<p><i>Corynebacteries</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i></p>	<p>Anaérobies <i>Enterococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> <i>Staph. méti-R (aureus/coagulase -)</i></p>
Lévofloxacine	<p><i>Bacillus anthracis</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Campylobacter</i> <i>Chlamydia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium</i> <i>H. influenzae – parainfluenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae – oxytoca</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Mycoblasma</i> <i>Neisseria</i> <i>Pasteurella</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Pneumocoque (Streptococcus pneumoniae)</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Saundersella</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> <i>Staph. méti-S (aureus/coagulase-)</i> <i>Strepto., A, B, C, F, G, non groupables (oraux)</i> <i>Yersinia</i></p>	<p><i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterococcus faecalis</i></p>	<p>Anaérobies <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staph. méti-R (aureus/coagulase -)</i></p>
Ofloxacine	<p><i>Bacillus anthracis</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Campylobacter</i> <i>Chlamydia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>H. influenzae – parainfluenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae – oxytoca</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria</i> <i>Pasteurella</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Saundersella</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> <i>Staph. méti-S (aureus/coagulase-)</i> <i>Yersinia</i></p>	<p><i>Chlamydiae</i> <i>Corynebacteries</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i></p>	<p>Anaérobies <i>Enterococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> <i>Staph. méti-R (aureus/coagulase -)</i></p>
Péfloxacine	<p><i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Campylobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Chlamydia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>H. influenzae – parainfluenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae – oxytoca</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria</i> <i>Pasteurella</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Saundersella</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> <i>Staph. méti-S (aureus/coagulase-)</i> <i>Yersinia</i></p>	<p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>	<p>Anaérobies <i>Enterococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> <i>Pneumocoque (Streptococcus pneumoniae)</i> <i>Staph. méti-R (aureus/coagulase -)</i> <i>Streptococcus</i></p>

Tab. 2 : Spectre des quatre Quinolones les plus utilisées en France selon le réseau AntibioGARDE 2009.

III. l'utilisation des quinolones en médecine humaine

1. Les principales indications thérapeutiques [2 ; 9 ; 14 ; 20 ; 21 ; 22]

1.1. Quinolones urinaires ou de première génération :

Du fait de leur spectre restreint et de leur diffusion quasi-nulle, cette génération est réservée actuellement aux Infections urinaires non parenchymateuses à entérobactéries sensibles : cystite aigue non compliquée chez la jeune femme.

1.2. Les quinolones de 2ème génération

1.2.1. Infections urinaires

- Non parenchymateuse (cystite aigue)

En 2eme intention, en dose unique ou pendant 3 jours, selon les recommandations.

- Parenchymateuse

Les infections parenchymateuses, compliquées ou non, constituent l'indication de choix pour l'Ofloxacine et la Ciprofloxacine, seules ou en association à un aminoside.

1.2.2. Infections génitales

- Prostatite aigüe

C'est le traitement de référence, de 14 jours pour les formes simples à 28 jours pour les formes compliquées.

- Prostatite chronique

Le traitement est souvent laborieux et plus long que pour une prostatite aigüe, (à titre d'exemple : 1 mois si le germe responsable est E. Coli).

- Salpingite-Endométrite

En associant avec un antibiotique actif sur les bactéries anaérobies.

1.2.3. Infections sexuellement transmissibles (IST)

- Les urétrites à gonocoque

La Ciprofloxacine est indiquée en 2eme intention en dose unique 500 mg ou en présence d'une preuve bactériologique. Le traitement préconisé actuellement par le ministère de santé marocain (Avis aux professionnels de santé- Février 2011) ainsi que l'OMS est une injection IM de céftriaxone 250 mg associée à 10 jours de cyclines (200 mg/j).

- Les urétrites non gonococciques

Ofloxacin en 2eme intention après les cyclines.

- Le chancre mou

Traitement de 3 jours par ofloxacin 200 mg/jour.

- Les urétrites dues à *U. urealyticum*

Les quinolones ne sont pas actives sur ce germe.

- La syphilis

Ces molécules sont inefficaces dans le traitement du Tréponème pâle.

- Les vaginoses bactériennes dues à *Gardnerella vaginalis*

Le résultat est incertain en l'absence de preuve bactériologique de sensibilité.

1.2.4. Infections digestives

- La Fièvre typhoïde
- La Diarrhée aiguë d'origine bactérienne à germe invasif (*E. coli*, *Shigella* spp. *Salmonella* spp. *Campylobacter jejuni*).
- Le choléra

Le traitement permet de réduire durée de la symptomatologie (diminution du nombre de selles par jour) et permet de rompre la chaîne épidémiologique par réduction du portage.

- Les infections péritonéales : en association avec un antibiotique actif sur les anaérobies.

1.2.5. Infections ORL

- Angines, otites, sinusites aiguës :

Les quinolones n'ont pas d'indications dans ces infections.

- Les sinusites chroniques :

Indication possible en association avec un antibiotique actif sur les anaérobies et le streptocoque (aminopénicillines + inhibiteur de bêta-lactamases, imidazolés) ou après documentation bactériologique.

- Les otites malignes externes :

Le *Pseudomonas* est souvent la cause de cette infection sur un terrain propice (diabète, sujet âgé..), d'où l'intérêt de la ciprofloxacine. La durée du traitement varie selon l'association à un acte chirurgical. Elle est généralement prolongée jusqu'à 2 mois.

- Les otites chroniques :

Elles constituent une indication de choix pour cette classe (spécialement la ciprofloxacine). La présence de streptocoque doit pousser à adjoindre une autre molécule active sur ce germe.

1.2.6. Infections respiratoires basses

- Les pneumonies aiguës communautaires (PAC) :

Les quinolones non antipneumococciques ne sont pas recommandées en première ligne dans le traitement des PAC sauf dans la légionellose ou elles constituent le traitement de référence.

- Les Exacerbations de bronchite chronique (EBC) :

Les quinolones de 2^{ème} génération ne sont pas recommandées dans les EBC à l'exception de la Ciprofloxacine dans les infections à *Pseudomonas*.

- Les complications infectieuses de la mucoviscidose :

La ciprofloxacine permet d'écourter la durée d'hospitalisation en passant à la voie orale, et peut même être prescrite à titre prophylactique chez les patients en phase terminale pour éradiquer ou diminuer le portage pulmonaire du pseudomonas.

- Les pneumonies nosocomiales.

1.2.7. Infections ostéo-articulaires

- Les infections à staphylocoques Sensibles et les infections à entérobactéries.
- Les infections à Pseudomonas du pied diabétique, ou en association en cas de flore polymicrobienne.
- Les infections sur prothèse : En association avec un antibiotique d'une autre classe.

1.2.8. Infections oculaires

Les quinolones ont une très bonne diffusion dans l'œil et sont donc particulièrement utiles pour cette localisation :

- Les kératites et conjonctivites : le traitement par voie locale est souvent suffisant.
- Les enophtalmies purulentes : traitement local et générale.

1.2.9. Infections diverses

Les quinolones de 2^{ème} génération sont utilisées en association ou après preuve bactériologique dans:

- Les états fébriles chez les patients neutropéniques ;
- Les méningites purulentes secondaires (en association avec C3G, fosfomycine) ; pour prévenir les abcès intra-parenchymateux ;
- La maladie du charbon (après exposition à un aérosol) : traitement prophylactique post exposition (attentat) et des personnes symptomatiques.

1.3. Quinolones de 3ème génération ou anti-pneumococciques

1.3.1. La levofloxacin (TAVANIC) (Les indications selon l'AMM de 1999 - Sanofi-Aventis)

- Les sinusites aiguës :
 - en première intention dans les sinusites frontales, ethmoïdales et sphénoïdales ;
 - en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les autres sinusites aiguës après documentation bactériologique et/ou radiologique.
- Les exacerbations aiguës des bronchites chroniques.
- Les pneumonies communautaires.

1.3.2. La Moxifloxacin (IZILOX) (Indications AMM 2002 Bayer corp)

- Les sinusites aiguës correctement documentées :
 - en première intention dans les sinusites frontales, ethmoïdales et sphénoïdales ;
 - en cas d'échec d'une antibiothérapie dans les autres sinusites aiguës après documentation bactériologique et/ou radiologique.
- Les exacerbations aiguës des bronchites chroniques.
- Les pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères.

1.3.3. Remarques

Ces molécules ne doivent pas être utilisées si le patient a été exposé à une quinolone dans les 3 mois précédents. Elles sont à réserver au traitement de seconde intention ou sur terrain particulier qu'il s'agisse des sinusites, des EBC, ou des pneumonies communautaires. Par ailleurs, elles peuvent être utilisées en première intention, en association, chez toutes personnes présentant des signes de gravité.

1.4. Quinolones de 4ème génération

La moxifloxacin (parfois classée dans cette catégorie) à été traitée précédemment.

Toutes les molécules de cette classe (clinafloxacin, temafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin) ont été soit suspendues soit retirées du marché.

La gemifloxacin, seul produit actuellement disponible (seulement aux USA et en accès restreint), est réservée à toute situation désespérée où le risque encouru permet d'outrepasser le manque de données cliniques quant à sa fiabilité. D'autres molécules de cette génération sont en cours de développement (garenoxacin, DX-619) [25].

2. Les contre-indications [2 ; 11 ; 20 ; 21 ; 23 ; 25]

- La femme enceinte ou allaitante : en raison du passage placentaire et dans le lait maternel des quinolones systémiques. L'effet tératogène des quinolones n'a pas été étudié.
- L'enfant : officiellement, les quinolones n'ont pas d'AMM pour l'enfant de moins de 15 ans en raison des effets possibles sur le cartilage de croissance observés chez le model animal. Néanmoins, l'usage est permis sous réserve de consentement éclairé du tuteur ou de situation d'extrême nécessité. Dans le traitement des infections pulmonaires chez les enfants atteints de mucoviscidose et souffrant d'infections récidivantes à germes Gram (-), l'usage des quinolones se justifie en raison du bénéfice thérapeutique qu'elles peuvent apporter, notamment la possibilité de passer à la voie orale et l'activité constante sur le pseudomonas.
- L'hypersensibilité connue à un composé.

- Des antécédents de tendinopathie avec les quinolones
- Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) en raison de la survenue possible d'épisode hémolytique.
- L'association Enoxacine et theophylline.
- Chez les patients épileptiques : à éviter de préférence en raison de l'abaissement du seuil épiléptogène.
- Chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'espace QT : la moxifloxacin est formellement contre-indiquée [25].

3. Les précautions d'emploi [6 ; 10 ; 17 ; 24 ; 25]

Le profil pharmacocinétique de chaque molécule nécessite l'adaptation de la posologie au patient dans les cas suivants :

- L'insuffisance hépatocellulaire : Pefloxacin, Ciprofloxacine.
- Le sujet âgé : Ofloxacine, Pefloxacin.
- L'insuffisance rénale sévère : Ofloxacine, Levofloxacine, Ciprofloxacine, Norfloxacine.
- Un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, des troubles hydro-électrolytiques (en particulier une hypokaliémie), une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance cardiaque gauche, des antécédents de troubles du rythme : pour toutes les quinolones.

Lors de la prise de quinolones il faut éviter l'exposition prolongée au soleil ou aux rayonnements ultraviolets en raison du risque de photosensibilisation.

Le traitement au long cours par corticoïdes et l'âge avancé (>65 ans) sont des facteurs de risque de tendinites. L'apparition de signes de tendinite demande un arrêt immédiat du traitement et une prise en charge adéquate ;

Les quinolones peuvent aggraver les signes d'une myasthénie et entraîner une faiblesse des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

Une émergence de résistances ou une sélection de souches résistant est possible, en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les Pseudomonas.

Les médicaments hypokaliémians doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par moxifloxacin [25].

4. Les interactions médicamenteuses [2 ; 14]

4.1. Interactions diminuant l'absorption

L'absorption des quinolones est diminuée par la coadministration des produits suivants :

- Les médicaments neutralisant l'acidité gastrique (anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons), par diminution du PH gastrique adéquat à leur absorption.
- Les préparations d'antiacides contenant des sels d'aluminium ou de magnésium et le sucralfate par précipitation de l'antibiotique sous forme de sels insolubles.
- L'ingestion de produits laitiers ou de solutions de nutrition entérale riches en calcium.

4.2. Interactions modifiant le métabolisme

Les quinolones sont des inhibiteurs de cytochrome P450. Pour cette raison ils peuvent, augmenter le taux sérique de médicaments métabolisés par ces enzymes, tels que la théophylline, la ciclosporine et les anticoagulants oraux. Il convient d'éviter ces associations, ou si nécessaire prendre les précautions qui s'imposent

afin de dépister un éventuel surdosage. Ces interactions sont nettement réduites avec la moxifloxacin.

4.3. Autres

La co-administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens potentialise la toxicité des fluoroquinolones au niveau du système nerveux central par abaissement du seuil épiléptogène. Il convient d'éviter cette association chez le sujet épiléptique.

5. Les effets secondaires [2 ; 3 ; 9 ; 11 ; 14 ; 26 ; 27 ; 29 ; 30 ; 31 ; 32]

La plupart des effets secondaires décrits sont des effets dits de classe (communs à toute la classe de médicaments, à divers degrés de gravité).

- Troubles digestifs :
 - nausées, vomissements, brûlures épigastriques, crampes abdominales, diarrhée,
 - rares cas de colite pseudomembraneuse.
- Troubles neuropsychiatriques :
 - céphalées, vertiges, insomnie, hallucinations, psychose,
 - confusion mentale, troubles du comportement,
 - troubles neurosensoriels (vision des couleurs, altération du goût)
 - crises convulsives (chez le sujet âgé et le sujet épiléptique).
- Troubles cutanés :
 - rash, prurit, urticaire, œdème,
 - phototoxicité : rapide et imprévisible, du simple érythème aux brûlures du 2^{ème} et 3^{ème} degrés (Sd. Stevens-Johnson).
- Troubles musculo-squelettiques [27 ; 32] :
 - myalgies matinales, arthralgies.

- tendinopathies : le risque est majoré par la corticothérapie au long-cours, l'âge avancé et chez le sujet sportif.
- risque de nécrose du cartilage articulaire.
- Troubles hépatiques :
 - cytolyse, choléstase, ictère,
 - insuffisance hépatocellulaire.
- Troubles rénaux :
 - insuffisance rénale aigüe,
 - cristallurie, hématurie,
 - néphrite interstitielle.
- Troubles cardiovasculaire [28]:
 - hypotension,
 - allongement de l'espace QT et risque de torsade de pointe avec la moxifloxacine.
- Troubles hématologiques :
 - leucopénie,
 - éosinophilie,
 - thrombopénie, [29]
 - anémie hémolytique si déficit G6PD.
- Troubles métaboliques :
 - hypoglycémie : sévère avec la gatifloxacine d'où son retrait du marché, elle peut se manifester à différents degrés avec les autres fluoroquinolones (effet de classe). La ciprofloxacine ne semble toutefois pas causer cet effet [33].

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie et réanimation néonatale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2008, et ayant pris une quinolone au cours de leur séjour au service. L'étude a été réalisée par le biais de l'analyse des dossiers médicaux du service. Dans ce but, une fiche d'exploitation a été formulée pour la saisie des données.

I. Matériel

Les données ont été recueillies grâce à l'étude des dossiers médicaux de tous les nouveau-nés admis au service depuis le 1 Janvier 2007 jusqu'au 31 Décembre 2008.

Nous avons inclus dans notre étude les nouveau-nés ayant pris une quinolone par voie systémique au cours de leur hospitalisation au service de néonatalogie et réanimation néonatale quelque soit sa durée, le motif d'hospitalisation et l'âge gestationnel.

II. Méthode

Nous avons essayé dans cette étude de recueillir le maximum de données concernant les indications et les effets secondaires possibles des quinolones observés chez les nouveau-nés exposés grâce à la fiche d'exploitation (Annexe : 1) qui comprend :

- Des données épidémiologiques : l'âge gestationnel, l'âge chronologique à l'admission, le sexe, l'âge de la mère, le niveau socio-économique, le milieu de résidence, et autres données rapportées sur la fiche d'exploitation.
- Les données anamnestiques : le motif d'hospitalisation, les différents antécédents de la mère, des renseignements sur le déroulement de la grossesse et l'accouchement et l'état du nouveau-né à la naissance.
- Les données cliniques et paracliniques : l'examen clinique complet de tous les appareils à l'admission, les principaux syndromes observés, les données d'imagerie, les données biologiques et microbiologiques.
- Les traitements reçus: antibiotiques et non antibiotiques, avec les doses et les durées d'administration. Le point est mis sur la date d'introduction des quinolones par rapport aux jours d'hospitalisation, le motif d'introduction, la molécule, la dose, la durée et les traitements associés aux quinolones.
- Le recensement des événements indésirables prévisibles des quinolones depuis leur introduction, en se basant sur le suivi quotidien consigné sur les dossiers médicaux et les bilans paracliniques réalisés.
- Les données évolutives : le recensement des événements indésirables ou séquelles du traitement lors des premières et dernières visites de contrôle et la survie ou le décès à l'issue de l'hospitalisation.

L'exploitation des données nous a permis de réaliser des statistiques dont les résultats ont été exprimés sous forme de diagrammes et /ou tableaux de fréquences regroupant le nombre des cas observés ainsi que leurs pourcentages.

Les données ont été saisies grâce à l'outil informatique Excel 2007, puis soumises au laboratoire d'épidémiologie clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès, pour les analyser grâce à l'outil informatique EPI-INFO et valider les résultats.

RESULTATS

L'analyse des dossiers médicaux des patients hospitalisés dans le service de néonatalogie et de réanimation néonatale du CHU Hassan II-Fès a permis de trouver 21 dossiers médicaux s'accordant avec les critères de sélection de cette étude.

Cette étude porte donc sur 21 patients qui ont tous reçu une quinolone par voie systémique au cours de leur hospitalisation au service. Tous les dossiers comportent des comptes-rendus quotidiens des examens physiques et biologiques réalisés, des décisions thérapeutiques et de leurs motivations, ce qui a permis d'établir la chronologie des événements recensés dans cette étude.

I. Observations (de l'admission à l'introduction des quinolones)

L'effectif de cette série concerne un groupe hétérogène de pathologies initiales et de profils évolutifs ayant conduit à l'introduction d'une quinolone dans l'arsenal thérapeutique. Ce travail ne vise pas à établir un profil statistique des différents signes (cliniques, biologiques et radiologiques) présentés par le groupe étudié, ni à décider de la pertinence du diagnostic porté par l'équipe soignante, mais plutôt à discuter l'implication de ces diagnostics sur la décision d'introduire une quinolone.

De ce fait, notre étude présente, d'une façon synthétisée, en plus de quelques données épidémiologiques utiles à relever : les motifs d'admission en néonatalogie, le diagnostic initial à l'admission et le motif d'introduction des quinolones selon le profil évolutif.

Néanmoins, vu les particularités de chaque cas, et pour répondre aux questions des lecteurs différemment attentionnés, nous rapportons dans cette partie, une revue complète de l'état des nouveau-nés à l'admission et de l'évolution de chaque cas au moment de l'introduction des quinolones.

Avec :

PAA = poids à l'admission ; PAN = poids à la naissance ; DR= détresse respiratoire ; SNN = souffrance néonatale ; INN = infection néonatale ; SS = Score de Silverman ; RA = réflexes archaïques ; DHA = déshydratation ; SA = semaines d'aménorrhée ; HPM = hépatomégalie ; SPM = splénomégalie ; HB = hémoglobine en g/dl ; PLQ = plaquettes en milliers par ml ; PNP = pneumopathie ; PNO = pneumothorax ; PL = ponction lombaire ; ECBU = examen cytobactériologique des urines ; IMF = infection matérnofoetale ; GG = grossesse gémellaire ; CTX = céftriaxone ; GM = gentamycine ; CLT = clarithromycine ; JSM = josamycine ; CTZ = céftazidime ; VA = ventilation artificielle ; HSHC = hydrocortizone ; OG = culots globulaires ; QP = culots plaquettaires ; AMX = amoxicilline ; NF = non fait ; ATB = antibiothérapie ; CTM = céfotaxime ; IMP = imipenem ; CIPRO = Ciprofloxacine ; OFL = ofloxacine ; AMK = Amikacine ; TMP/SMX = trimetoprim/sulfaméthoxazol.

	Age et motif d'admission	L'examen clinique	Bilan biologique			Bilan radiologique	Bilan bactériologique	Diagnostic retenu	Traitement de 1 ^{ère} intention
			CRP	G.B.	autre				
1	Age = 60j DR	PAA : 5500g Tableau de choc septique avec DR SS = 4	16	15,6	-	Rx thorax : PNP	Hémoculture (-)	Pneumopathie communautaire	VA CTX-GM-FCX
2	Age = 3j convulsions	PAN : 5000g Fièvre Macrosomie	23	29,4	Hypoglycémie Hypocalcémie	Rx thorax : N TDM cerebral : RAS	PL (-) Hémoculture(-) ECBU (-)	Inf. nosocomiale (hospitalisation précédente)	Correction des tr. hydroélectrolytiques CTX-GM-AMX
3	Age = 5h Prématurité + SNN	PAN : 2300 DR - SS = 5 hypothermie hypotonie RA (-)	75	10	-	Rx thorax : N	PL (-)	Prématurité + IMF	Nursing VA CTX-GM-AMX
4	Age = 5j INN	PAN : 2800 Perte de poids (27%) DHA dénutrition Râles crépitants	8,7	4,8	Hyponatrémie	Rx thorax : N	NF	IMF	Correction trb. hydro-électrolytiques CTX
5	Age = 1h Prématurité	PAN : 1700 Prématurité simple 33 SA	6	7	-	Rx thorax : N	NF	Prématurité simple sur GG	Nursing Caféine
6	Age = 13h Prématurité	PAN : 1650 Prématurité 33 SA	1	7,5	-	Rx thorax : N	NF	Prématurité simple sur GG	Nursing

N°	Evolution clinique	Biologie	Radiologie	Bactériologie	Dc d'évolution
1	Persistance des signes respiratoires et de la fièvre Dépendance de la VA	Ascension de la CRP et des GB sous poly- ATB	Rx thorax : Persistance des foyers	Bout distale de la sonde d'intubation : (-) Hémoculture : (-)	Echec poly-ATB sur pneumopathie communautaire non identifiée
2	Fièvre persistante	Stagnation bilan infectieux (CRP-GB) sous poly-ATB	RX thorax (-)	Hémoculture : (-)	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée
3	Persistance de la DR	Stagnation bilan infectieux positif (CRP-GB) sous poly-ATB	RX thorax (-)	Hémoculture : enterobacter cloacae muti résistant, SS : CIPRO, AMK	Septicémie nosocomiale à germe multi résistant identifié
4	apparition DR	Ascension de la CRP et des GB sous poly- ATB	RX thorax (-)	-	Echec poly-ATB sur infection initiale non identifiée
5	Apparition DR Fièvre pas d'amélioration sous poly-ATB (CTX-GM)	Ascension CRP initialement (-) et GB pas d'amélioration sous poly-ATB (CTX-GM)	Rx thorax : Apparition de foyer droit. pas d'amélioration sous poly-ATB	Hémoculture : (-)	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée
6	Etat de choc avec DR majeure, VA + dobutamine pas d'amélioration sous poly-ATB (AMX-CTM-GM)	Ascension CRP initialement (-), leucopénie. pas d'amélioration sous poly-ATB	RX thorax (-)	-	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée

7	Age = 13h Prématurité + SNN	PAN : 1620g Prématurité	4	4	-	Rx thorax : N	NF	Prématurité simple sur GG	Nursing Caféine
8	Age = 65j Septicémie documentée à l'adm.	PAA : 4200g Fièvre DR - SS = 5 HPM + SPM	73	12,1	-	Rx thorax : PNP+PNO	Hémoculture(-)	Pneumopathie communautaire	Ponction PNO VA CTX-GM
9	Age = 13h Prématurité	PAN : 2000g Prématurité simple 34 SA	3	7,4	-	-	NF	Prématurité simple	Nursing
10	Age = 10h Prématurité	PAN : 1220g Prématurité 35 SA+ hypotrophie	4	7	-	Rx thorax : N	NF	Prématurité simple	Nursing Caféine gavage
11	Age = 21h Prématurité	PAN : 2320g Prématurité 35 SA	3	4	-	-	NF	Prématurité D'origine maternelle	Nursing Caféine
12	Age = 10h DR + SNN	PAN : 2900g Cris faible Hypotonie SaO2 = 94 (O ₂) DR - SS = 4	68	12,8	-	Rx thorax : PNP ETF: hydrocéphalie TDM : lésions anoxo- ischémiques	NF	IMF + séquelles neurologiques d'asphyxie périnatale	O ₂ CTX-GM

7	Etat de choc, hypothermie Mesures de réanimation pas d'amélioration sous poly- ATB (CTM-GM)	Ascension CRP initialement (-) et GB. pas d'amélioration sous poly-ATB	RX thorax (-)	-	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée
8	Sevrage VA Persistance des signes respiratoires et fièvre sous poly-ATB (CTX-GM)	Stagnation bilan infectieux positif (CRP-GB) sous poly-ATB	Rx thorax : Persistance de multiples opacités Pas de récurrence PNO	Hémoculture : (-) ECBU (-)	Echec poly-ATB sur pneumopathie communautaire non identifiée
9	Hypotonie + RA faibles Troubles thermiques pas d'amélioration sous poly- ATB (CTM-GM)	Ascension CRP initialement (-), leucopénie. pas d'amélioration sous poly-ATB	RX thorax (-)	-	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée
10	Etat de choc avec DR. VA + dobutamine	Ascension CRP initialement (-)	RX thorax (-)	-	Choc septique sur Infection nosocomiale non identifiée
11	DR - SS=3 Ablation KTVO exposé pas d'amélioration sous poly- ATB (CTM-GM)	Ascension CRP initialement (-)	RX thorax (-)	-	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée
12	Persistance DR sous poly ATB (CTX-GM)	Stagnation bilan infectieux positif (CRP-GB) sous poly-ATB	Rx thorax : Persistance de foyers de PNP	-	Echec poly-ATB sur infection initiale non identifiée

13	Age = 60j DR	PAA : 4500g Tr. vigilance DR majeure SS = 8 DHA 10%-HPM	2	27	-	Rx thorax : Distension	NF	Pneumopathie communautaire	VA Correction DHA B2 mimétiques HSHC CTX-GM-CLM
14	Age = 25h INN	PAN : 3770g Hypotonie RA faibles Sd malformatif	23	10,3	-	Rx thorax : N Echo abd : N	PL (-)	IMF + Sd malformatif	AMX-GM-CTX
15	Age = 5j INN	PAN : 2400g DR - SS=4 râles crépitants Conjonctivite	50	26	-	Rx thorax : N	NF	INN	O ₂ CTX-GM Collyre
16	Age = 21j INN	PAN : 2500g DHA 5% dénutrition Pâleur CM DR - SS= 2	56,5	38	HB = 7,3 PLQ = 83 VDRL (+) TPHA (+)	Rx thorax : N	PL (-)	Syphilis congénitale	Correction DHA Péni. G Transfusion QG +QP
17	Age = 37j DR	PAA : 3200g DR - SS= 8 état de choc RA (-) hypotonie HPM scarifications	83	19,5	-	Rx thorax : Sd condensation Gauche TDM thor. : Atélectasies Gauches	NF	Pneumopathie communautaire	VA Dobutamine HSHC B2 mimétiques CTX-GM-JSM
18	Age = 23j convulsions	PAN : 3600g Fièvre Trémulations	3	15,3	-	Rx thorax : N	PL : (-) ECBU : (+)	Infection urinaire	Phénobarbital CTX-GM

13	DR et dépendance VA Aspirations bronchiques purulentes pas d'amélioration sous poly- ATB (CTM-GM-CLM)	Stagnation bilan infectieux positif (CRP-GB) sous poly-ATB	Rx thorax : Disparition de la distension thoracique	-	Echec poly-ATB sur pneumopathie communautaire non identifiée
14	Hypotonie pas d'amélioration sous poly- ATB (AMX-GM-CTX)	Stagnation bilan infectieux positif (CRP-GB) sous poly-ATB	RX thorax (-)	PL (-)	Echec poly-ATB sur infection initiale non identifiée
15	Persistance signes respiratoires DR pas d'amélioration sous poly- ATB (CTX-GM)	Ascension CRP initialement (-) et stagnation GB élevés	RX thorax : apparition de foyers PNP	-	Echec poly-ATB sur pneumopathie nosocomiale non identifiée
16	Apparition DR pas d'amélioration sous poly- ATB (Peni.G-CTX-GM)	Stagnation bilan infectieux (CRP-GB) sous poly-ATB Baisse titres VDRL-TPHA	RX thorax (-)	PL (-)	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée
17	Dépendance VA Hypothermie pas d'amélioration sous poly- ATB (CTX-GM-JSM)	Stagnation bilan infectieux positif (CRP-GB) sous poly-ATB	RX thorax : foyers PNP + atélectasies	-	Echec poly-ATB sur pneumopathie communautaire non identifiée
18	Fièvre	-		ECBU (résultats culture) : klebsiella pneumoniae multi résistante SS = CIPRO-OFL-AMK	Infection urinaire à germe multi résistant - sensible CIPRO-OFL- AMK

19	Age = 3h DR + SNN	PAN : 2750g DR - SS=5 ronchus RA (-) Hypotonie	45	10,4		Rx thorax : Opacités Méconiales	PL (-) ECBU (+)	Infection urinaire	CTX-GM-AMX
20	Age = 90j DR	PAA : 5200g Fièvre DR - SS = 5 Pharyngite Hernie ombilicale	19,2	20	-	Rx thorax : surcharge	Aspiration bronchique(+)	Infection nosocomiale pulmonaire (hospitalisation précédente)	VA B2 mimétiques CTX-GM-JSM
21	Age = 5j INN	PAN : 2800g Fièvre Ictère Contact lombar	107	7,7	Ictère à bilirubine mixte	Echo abd. : N Rx thorax : N	PL (-) Hémoculture(-) ECBU (+)	Infection urinaire	Photothérapie CTZ-GM

19	Fièvre + disparition signes respiratoires	-	Rx thorax : régression opacités méconiales	ECBU (résultats culture) : klebsiella pneumoniae multi résistante SS = CIPRO-AMK-TMP/ SMX	Infection urinaire à germe multi résistant - sensible CIPRO-AMK-TMP/ SMX
20	Persistance DR + fièvre	-	-	Aspiration bronchique (résultats culture) : klebsiella pneumoniae multi résistante SS = CIPRO-IMP	pneumopathie nosocomiale à germe multi résistant- sensible : CIPRO-IMP
21	Rémission initiale puis réapparition de la fièvre Régression ictère	Régression bilirubine totale Ascension CRP après une baisse au cours de l'hospitalisation	Rx thorax (-)	ECBU (résultats culture) : (-) Hémoculture : klebsiella pneumoniae multi résistante SS = CIPRO-AMK-IMP	Infection nosocomiale à germe multi résistant- sensible : CIPRO-AMK-IMP

II. Les données épidémiologiques

1. Age à l'admission

Les 21 dossiers sélectionnés correspondent à 16 nouveau-nés (soit 76%) et 5 nourrissons (24%) âgés respectivement de 37j, 60j (2 cas), 62j et 90j.

Les tranches d'âge à l'admission sont comprises entre 3 heures de vie (<1jour) et 90 jours avec une moyenne de 17j.

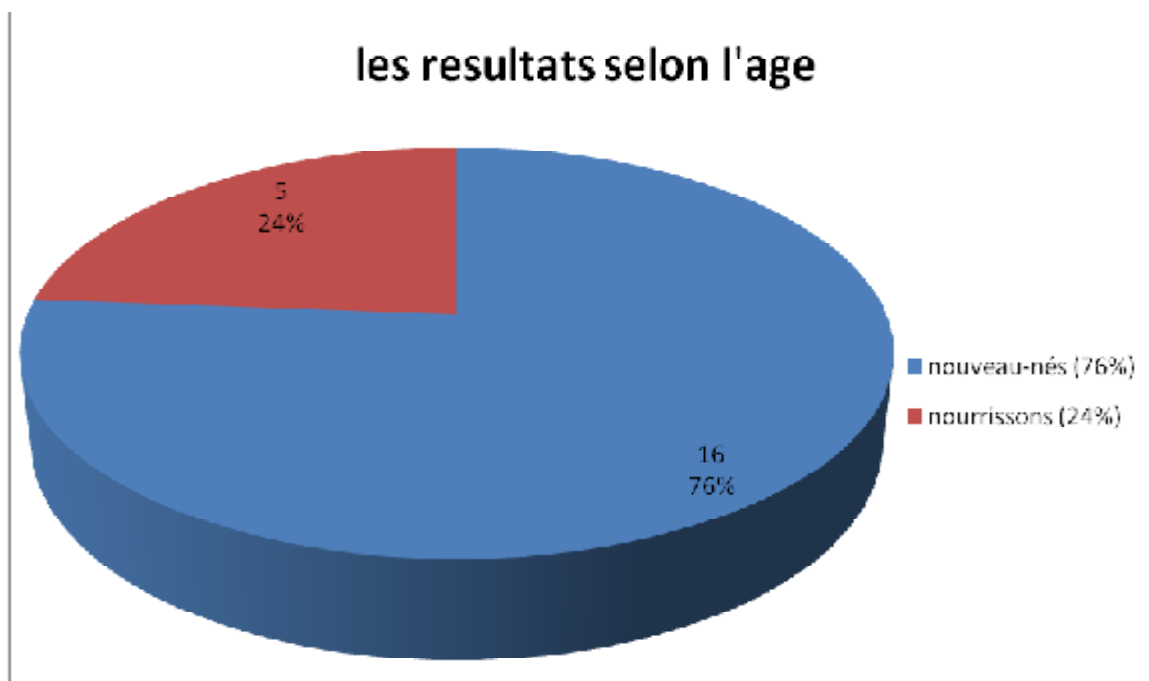


Fig. 13 : Repartition des cas selon l'âge d'admission.

2. Sexe

Cette étude inclue 13 patients de sexe masculin (soit 62%) et 8 de sexe féminin (38%) avec un sexe ratio de 1,62 .



Fig. 14 : Répartition des cas selon le sexe.

3. Age gestationnel

Cette étude inclue 8 prématurés (soit 38% dont l'âge gestationnel est strictement inférieur à 37 semaines d'aménorrhée) et 13 patients nés a terme (62%).

L'âge gestationnel moyen = 37,43 S.A. \pm 2,541 S.A. (33-40)

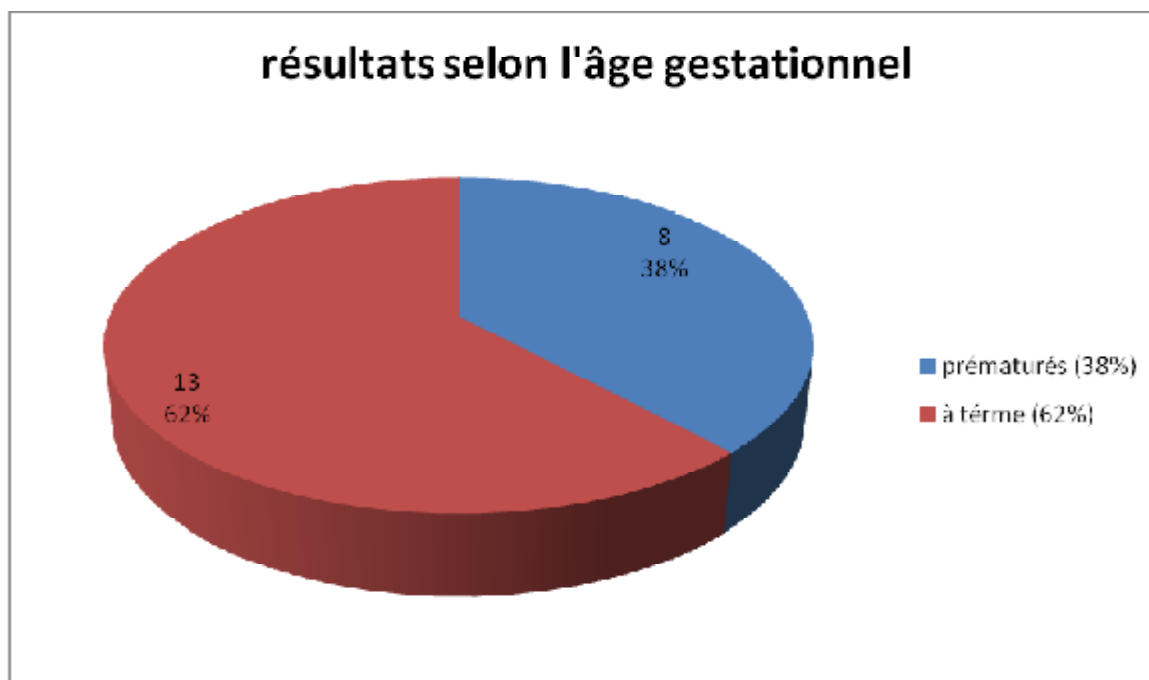


Fig. 15 : Répartition des cas selon le terme.

4. Motif d'admission en néonatalogie

Les patients inclus dans cette étude ont été hospitalisé dans le service de néonatalogie et réanimation néonatale pour les motifs indiqués dans le tableau suivant :

Tab. 3 : Répartition des cas selon le motif d'hospitalisation.

Motif d'admission	Nombre	%
Infection néonatale	6	28,6
Prématurité simple	5	23,8
Détresse respiratoire	4	19,1
Convulsions	2	9,5
Détresse respiratoire + souffrance néonatale	2	9,5
Prématurité + souffrance néonatale	2	9,5

Motifs d'admission en néonatalogie

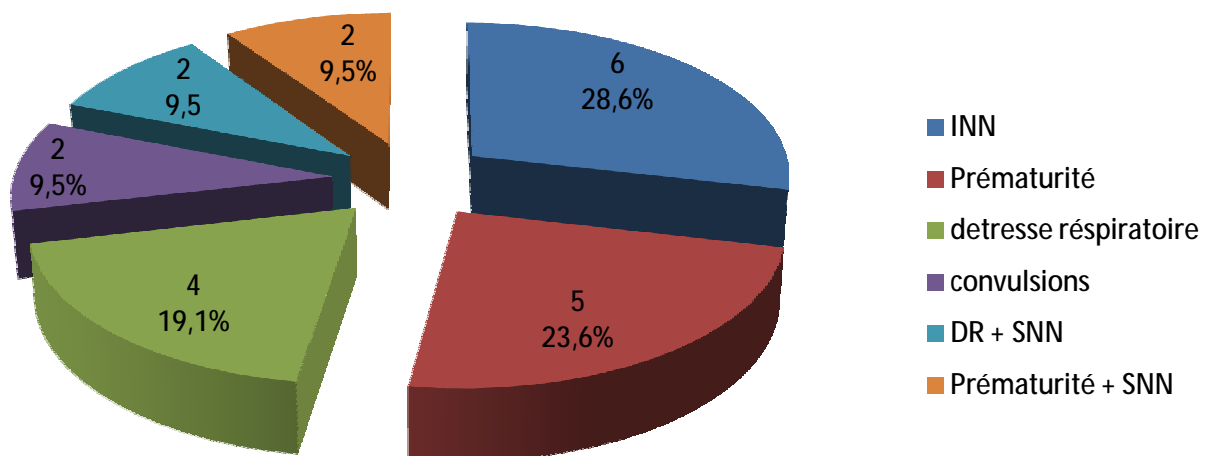


Fig. 16 : Répartition des cas selon le motif d'hospitalisation.

III. Diagnostics à l'admission

Le tableau suivant présente les différents diagnostics retenus à l'admission des patients au service de néonatalogie et réanimation néonatale :

Tab. 4 : Diagnostics retenus à l'admission.

Diagnostic à l'admission	Nombre	%
Prématurité simple	6	28,5
Pneumopathie communautaire	4	19
Infection urinaire	3	14,2
Infection néonatale	4	19
Infection nosocomiale (hospitalisation précédente)	2	9,5
Asphyxie périnatale	1	4,7
Infection matérnofœtale + prématurité	1	4,7

IV. Les données bactériologiques

Cette partie comporte les résultats des examens bactériologiques réalisés pour chaque patient en vue d'adapter le traitement antibiotique à chaque cas. Le tableau suivant présente les résultats obtenus :

Avec : 0 = non fait ; N = négatif ; Hémoc = hémoculture ; ECBU = examen cytobactériologique des urines ; PL = ponction lombaire ; CIPRO = ciprofloxacine ; AMK = amikacine ; IMP = Imipenem ; TMP/SMX = triméthoprim/sulfaméthoxazole

Tab.5 : Résultats des examens bactériologiques.

	Premier examen			Deuxième examen			Troisième examen		
	examen	Germe	Sensibilité	examen	Germe	sensibilité	examen	germe	sensibilité
1	Hemo	N	N	Asp. bronchiq ue	N	N	Hémo	N	N
2	ECBU	N	N	PL	N	N	Hémo	N	N
3	PL	N	N	Hémo	Enterobacter cloacae	CIPRO - AMK	0		
4	0			0			0		
5	Hémo	N	N	0			0		
6	0			0			0		
7	0			0			0		
8	ECBU	N	N	Hémo	N	N	0		
9	0			0			0		
10	0			0			0		
11	0			0			0		
12	0			0			0		
13	0			0			0		
14	PL	N	N	0			0		
15	0			0			0		
16	PL	N	N	PL	N	N	0		
17	0			0			0		
18	PL	N	N	ECBU	Klebsiella P	CIPRO - AMK	0		
19	PL	N	N	ECBU	Klebsiella P	CIPR- AMJ TMP/ SMX	ECBU	N	N
20	Asp. bronchiq ue	Klebsiella P.	IMP CIPRO	0			0		
21	PL	N	N	Hémo	Klebsiella P	IMP CIPR AMK	ECBU	N	N

1. Les cas non documentés

Sur les 21 dossiers étudiés, 10 dossiers (48%) ne comportent aucune indication sur la réalisation d'examens bactériologiques.

2. Les cas documentés

11 dossiers (52%) comportent des résultats d'examens bactériologiques divers et répétés (examen cyto bactériologique des urines ECBU, étude du liquide de ponction lombaire PL, hémoculture, examen des sécrétions bronchiques ...).

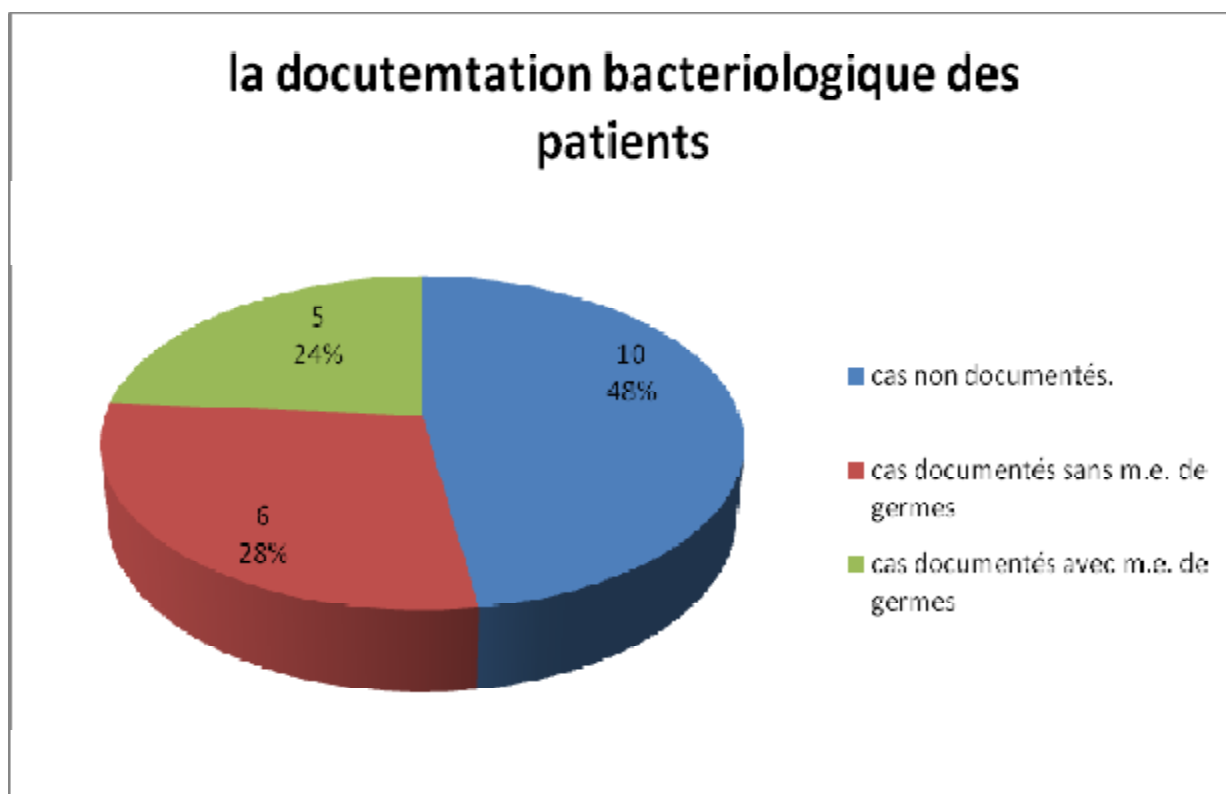


Fig. 17 : Documentation bactériologiques des cas.

Les examens bactériologiques ont permis la mise en évidence d'un germe chez 5 patients (45% des cas documentés), alors que chez les 6 autres (55% des cas documentés) aucun germe n'a été identifié.

Les germes identifiés sont : *Klebsiella Pneumoniae* dans 4 cas (2 ECBU, 1 hémoculture et 1 aspiration bronchique) et *Enterobacter Cloacae* dans un seul cas (hémoculture).

Les 5 germes mis en évidence sont multi-résistants aux antibiotiques usuels mais sensibles à une quinolone : la ciprofloxacine. Dans 3 cas, l'antibiogramme montre un germe sensible à un autre antibiotique pouvant constituer une alternative thérapeutique (Imipenem, triméthoprim / sulfaméthoxazole)

les germes mis en evidence par les examens réalisés

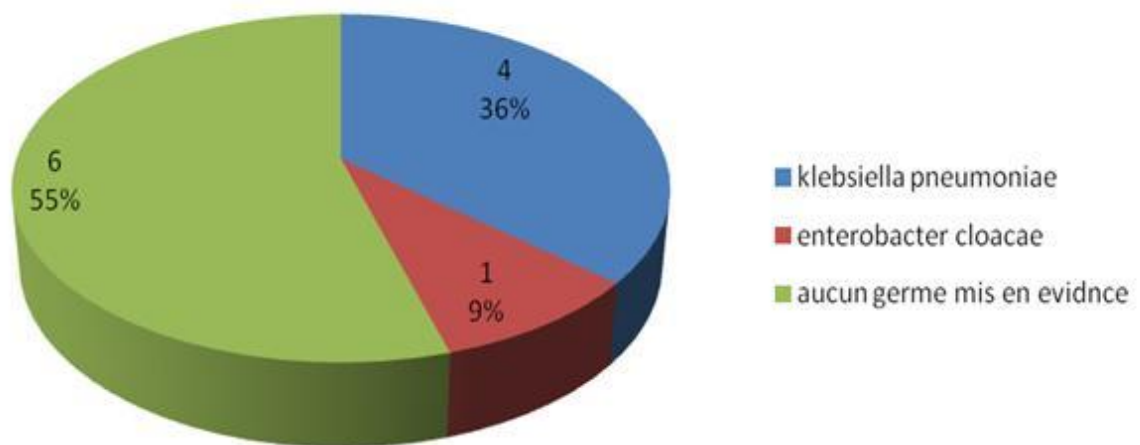


Fig. 18 : Résultats des examens bactériologiques.

V. L'introduction des quinolones

1. Ordre d'introduction

L'ordre d'introduction de la quinolone dans le traitement de chaque patient signifie son ordre d'utilisation dans l'antibiothérapie : d'emblée (en première intention) ou après avoir utilisé d'autres antibiotiques (en seconde intention).

Dans cette étude, la quinolone a été utilisée chez un seul patient (5%) comme antibiotique de première intention et chez 20 patients (95%) en seconde intention après avoir utilisé d'autres antibiotiques.

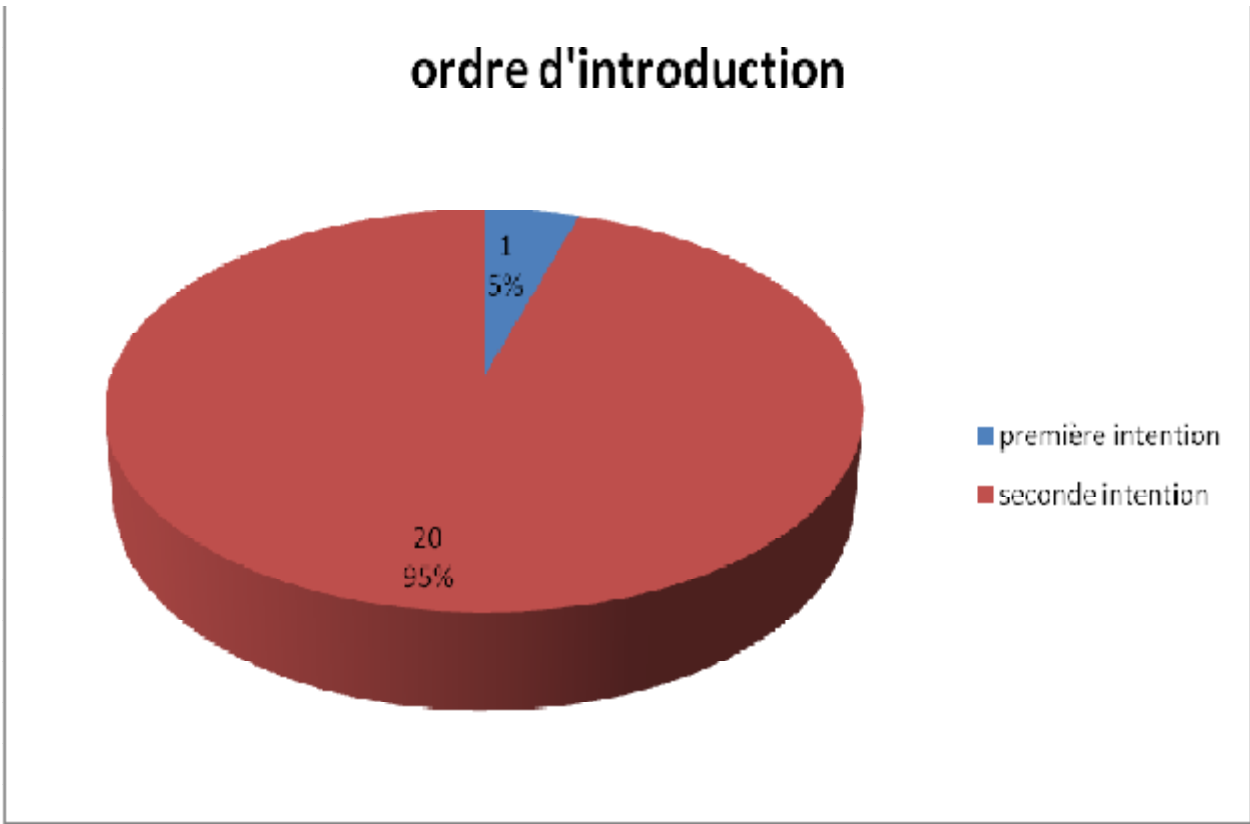


Fig. 19 : Ordre d'introduction des quinolones.

2. Age à l'introduction

La moyenne d'âges des patients de cette série à l'introduction des quinolones est égale à 25,8j avec des extrêmes de 5j et 95j.

3. Evolution des nouveau-nés avant l'introduction des quinolones

L'évolution des nouveau-nés étudiés sur les plans clinique, biologique, radiologique et bactériologique au moment de l'introduction des quinolones est présentée dans l'annexe 3.

4. Motif d'introduction

Le motif d'introduction de la quinolone dans l'arsenal thérapeutique a été désigné, en se référant aux informations consignées dans les dossiers médicaux des cas étudiés (Annexe 3), comme suit :

- Echec de l'antibiothérapie conventionnelle sur infection non nosocomiale non identifiée: non-amélioration ou aggravation de l'état clinique ou des paramètres biologiques relatifs à l'infection, malgré une antibiothérapie probabiliste à large spectre, faite d'une association d'antibiotiques, en doses adéquates et pendant une durée suffisante. Cette catégorie comporte les cas que l'équipe soignante n'a pas désignés comme « infection nosocomiale » sans pour autant éliminer l'origine nosocomiale de l'infection, en se basant sur l'état cliniques et l'écologie bactérienne du service ;
- Echec de l'antibiothérapie conventionnelle sur une infection nosocomiale non identifiée: les cas désignés comme « infection nosocomiale » par l'équipe soignante, avec les mêmes critères d'échec précédents ;
- Infection non nosocomiale à germe identifié, multi résistant aux antibiotiques usuels, sensible à une quinolone ;

- Infection nosocomiale à germe identifié, multi résistant aux antibiotiques usuels, sensible à une quinolone ;
- Traitement de première intention pour sauvegarde du pronostic vital.

Le tableau suivant montre les données des cas étudiés selon le motif d'introduction (l'indication d'usage) de la quinolone par l'équipe soignante :

Tab. 6 : Motif d'introduction des quinolones.

Motif d'introduction	nombre	%
Echec d'antibiothérapie conventionnelle sur une infection nosocomiale non-identifiée	8	38,1
Echec de l'antibiothérapie conventionnelle sur une infection non-nosocomiale non-identifiée	7	33,3
Infection nosocomiale à germe sensible identifié	3	14,3
Infection non nosocomiale à germe sensible identifié	2	9,5
Traitement de première intention pour sauvegarde du pronostic vital	1	4,8

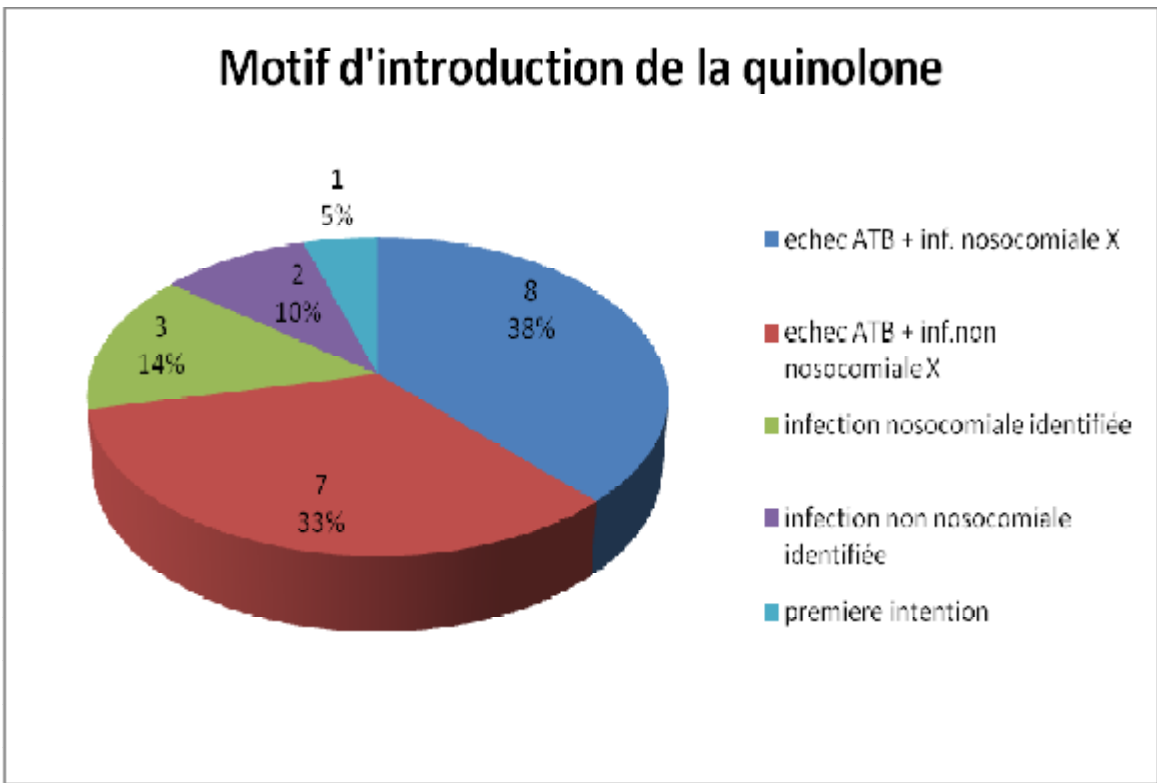


Fig. 20 : Motif d'introduction de la quinolone.

5. Molécules utilisées

Dans cette étude, tous les patients ont reçu la ciprofloxacine (100%).

6. voies d'administration pendant la durée de l'hospitalisation

Pendant la durée d'hospitalisation, 14 patients (67%) ont reçu la ciprofloxacine par voie intraveineuse seulement et 7 (33%) l'ont reçu par voie intraveineuse relayée par la voie orale.

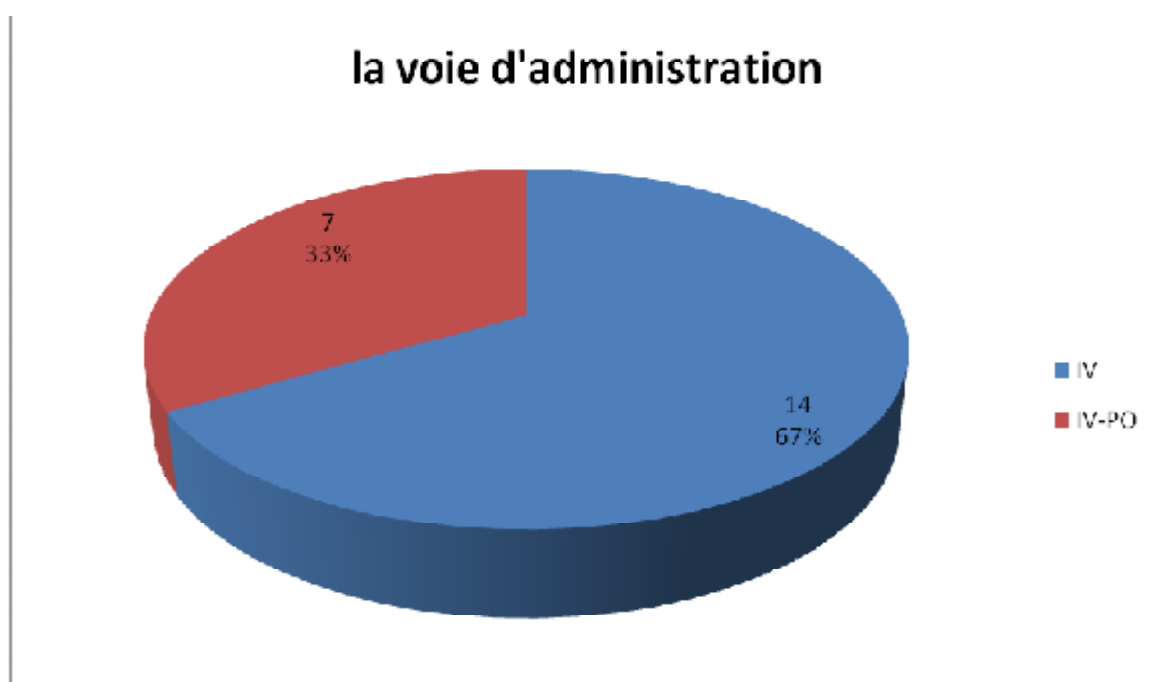


Fig. 21 : Voie d'administration pendant le séjour hospitalier.

7. Doses

Tous les patients ont reçu la dose journalière de ciprofloxacine en deux prises espacées de 12 heures.

Le tableau suivant montre la distribution des patients selon la dose journalière en milligramme par kilogramme de poids corporel :

Tab. 7 : Distribution des patients selon la dose administrée.

Dose quotidienne reçue (en mg/kg)	nombre	%
30	13	62
20	7	33
30 puis 20	1	5

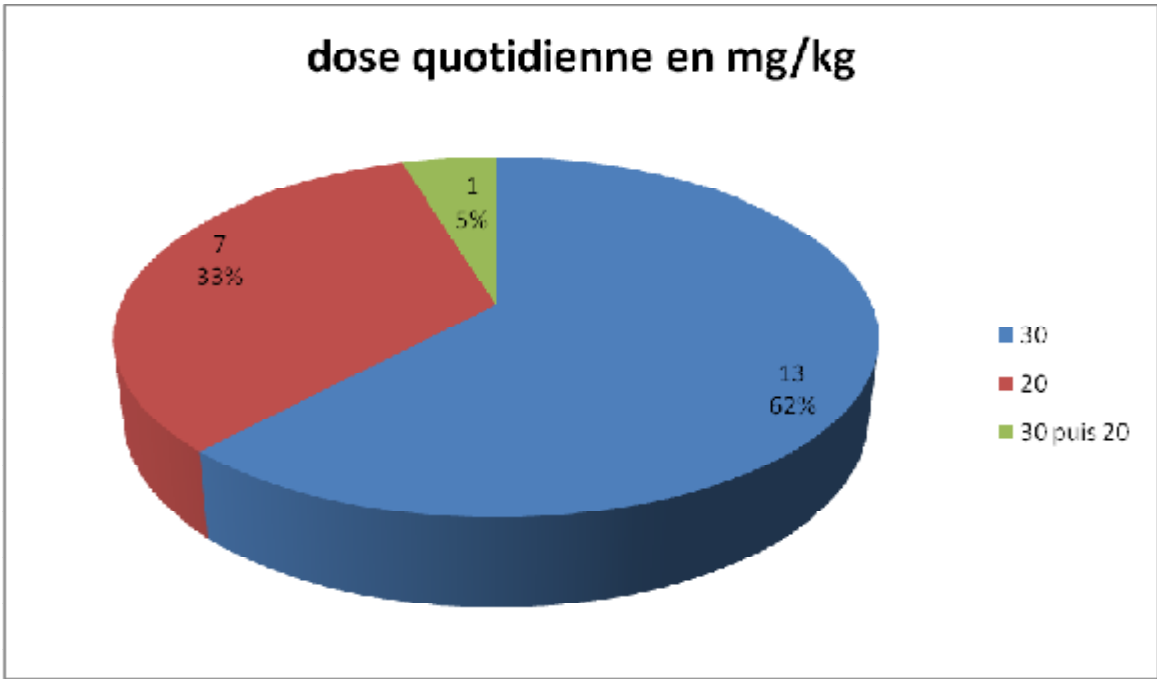


Fig. 22 : Distribution des patients selon la dose administrée.

8. Durée de traitement par la quinolone pendant l'hospitalisation

Le protocole de traitement par ciprofloxacine dans le service de néonatalogie et de réanimation néonatale au CHU Hassan II de Fès préconise une durée de 10 à 21 jours par voie intraveineuse relayée par voie orale pendant 6 à 8 semaines par voie orale en cas de localisation infectieuse secondaire, abcès du cerveau, empyème ou ostéoarthrite. Ce protocole est ajusté au cas par cas, selon le profil évolutif (clinique, biologique, radiologique et bactériologique) de chaque patient.

La durée moyenne (en jours) de traitement par la ciprofloxacine au sein du service est de $13,29j \pm 6,47j$ (3j -25j).

Nous avons explicitement mentionné que cette durée moyenne concerne la durée de traitement pendant l'hospitalisation, donc la durée de traitement sous surveillance médicale. Ce constat est utile à relever pour la suite de l'étude.

Le patient qui a reçu 3 jours de traitement est décédé au 4^{ème} jour, d'où la courte durée du traitement.

9. Antibiothérapie associée aux quinolones

Tous les patients inclus dans cette étude ont reçu l'amikacine en association avec la ciprofloxacine, à la dose de 15 mg/kg/j pour une durée de 07 à 10 jours.

VI. Les effets secondaires observés pendant la durée d'administration des quinolones

1. Vue globale sur les événements indésirables

Cette partie dénombre les effets indésirables cliniques et/ou biologiques observés pendant la durée d'hospitalisation, à partir du jour d'introduction de la ciprofloxacine. Est considéré comme ayant présenté un effet secondaire, tout patient ayant présenté au moins un événement indésirable (comme désigné sur la fiche d'exploitation).

Dans notre série, 11 patients ont présenté au moins un effet secondaire, soit 52% de l'effectif. Tous les effets secondaires décrits sont transitoires et aucun n'a nécessité l'arrêt du traitement par la ciprofloxacine.

vue globale sur les effets secondaires

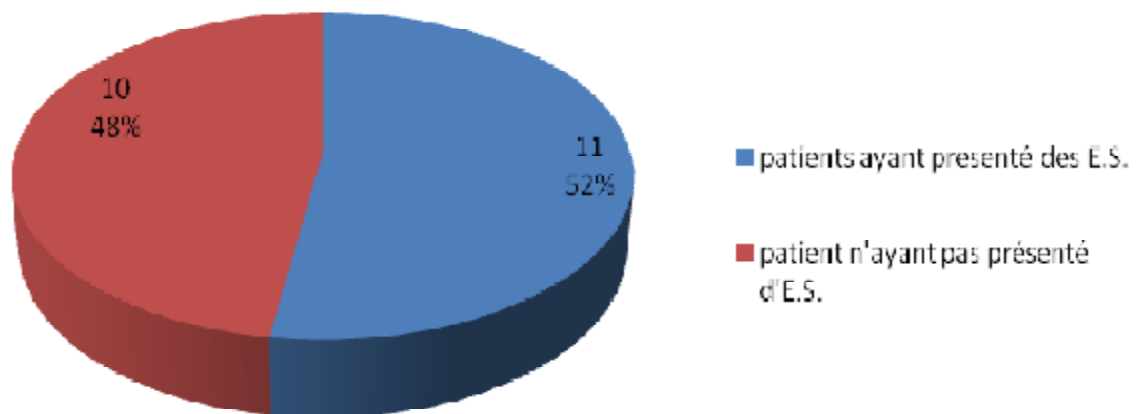


Fig. 23 : Taux d'effets secondaires dans notre série.

2. Revue des effets secondaires observés

Le tableau suivant décrit les résultats des événements indésirables apparus de novo à partir du moment d'introduction de la ciprofloxacine, quoiqu'il est difficile de les rattacher uniquement à cette molécule, puisque au même moment il y a l'introduction de l'amikacine, et le tableau souvent grave de sepsis peut être à l'origine de ces événements à n'importe quel moment du traitement. Aucun événement similaire n'a été noté avant cette introduction. Les 6 cas de thrombopénie ont été constatés sur les bilans des patients ayant présenté un syndrome hémorragique et n'ont pas été désigné par l'équipe soignante comme faisant partie d'un tableau de CIVD (coagulation intra vasculaire disséminée). Les 2 cas d'hypérbilirubinémie ont été constatés sur les bilans des patients ayant présenté un ictère.

Tab. 8 : Les effets secondaires observés.

Evénement indésirable	Nombre	%
Sd. Hémorragique	6	28,5
Thrombopénie	6	28,5
Ictère	2	9,5
Hypérbilirubinémie	2	9,5
Rush, urticaire	2	9,5
Cytolyse	1	4,7
Insuffisance rénale aigüe	1	4,7

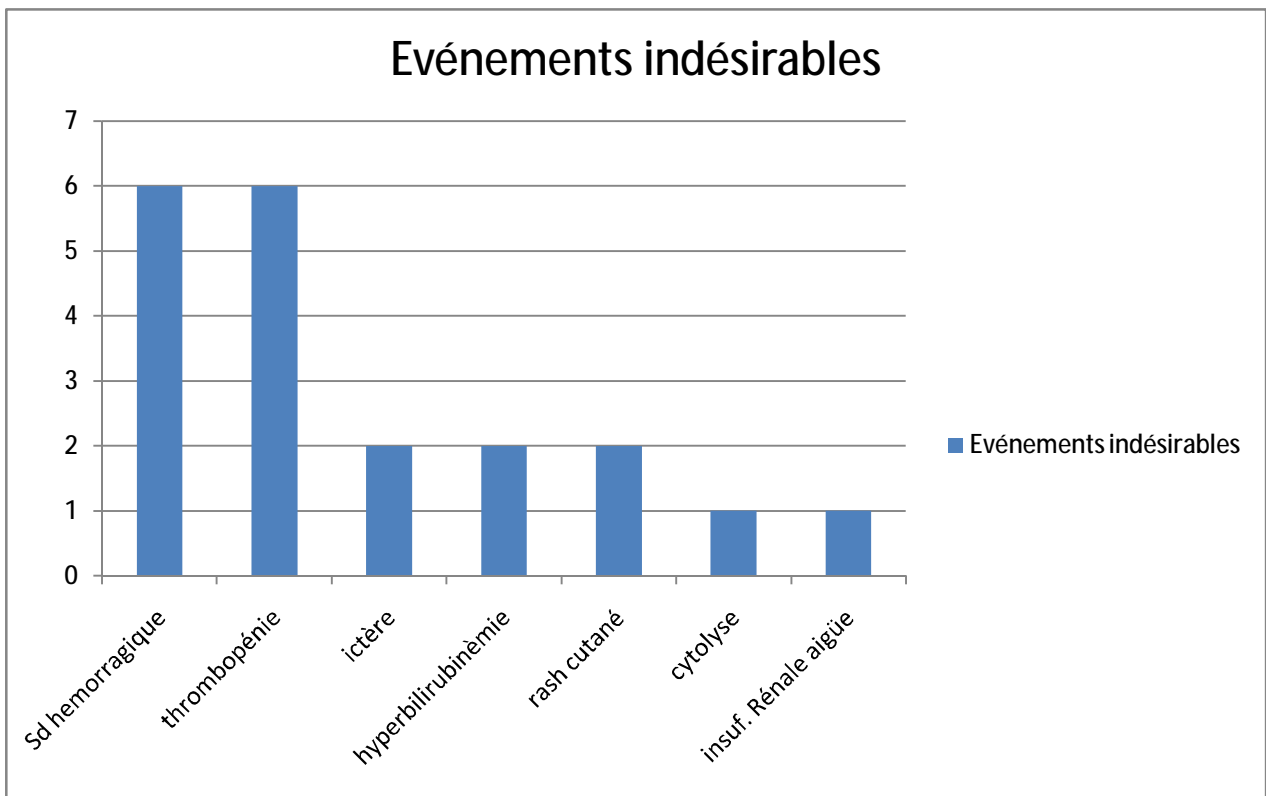


Fig. 24 : Les effets secondaires observés.

2.1. syndrome hémorragique et thrombopénie

Les syndromes hémorragiques étaient accompagnés d'une thrombopénie. Le tableau suivant montre les caractéristiques des différentes manifestations hémorragiques qui ont été transitoires. Tous les patients étaient sous Vitamine K dès leur admission.

Tab. 9 : Caractéristiques des syndromes hémorragiques observés.

Syndrome hémorragique	Date (par rapport à l'introduction de la FQ)	C.A.T.	Evolution
Epistaxis	J2	TP/TCA : N PLQ= 21000/ml Transfusion QP +PFC	Non récidive NFS de contrôle : normalisation des PLQ
Epistaxis	J5	TP/TCA : N PLQ= 45000/ml Transfusion QP	Pas de récides NFS contrôle : ascension PLQ puis normalisation à J9
Gastrique (sang noirâtre - sonde gastrique)	J1	TP/TCA : N PLQ= 76000/ml cimétidine Transfusions QG-QP-PFC	Pas de récides NFS à J7 normalisation PLQ
Gastrique (sonde gastrique) + pulmonaire (S. intubation)	J2	Lavage gastrique au sérum froid. cimétidine Aspirations douces. RX thorax : N TP/TCA : N PLQ : 10000/ml Transfusions QP +PFC	Arrêt du saignement. Décès à J3 : choc septique
Epistaxis + hémorragie gastrique (sonde gastrique)	J3	TP/TCA : N PLQ= 42000/ml Lavages gastrique au sérum froid. Cimétidine	Récidive épistaxis J5 (mèche +adrénaline) Normalisation PLQ à J10
purpura pétéchial (contexte état de choc septique)	J2	TP/TCA : N PLQ = 15000/ml Transfusions QP +PFC	J4 : PLQ= 27000/ml disparition purpura à J7 NFS contrôle J9 : normalisation PLQ Pas de récides

2.2. Ictère et hyperbilirubinémie

Deux cas d'ictère modéré ont été notés, respectivement au 2^{ème} et 3^{ème} jour après l'introduction de la ciprofloxacine. Le bilan biologique a montré une hyperbilirubinémie à bilirubine conjuguée. Dans les deux cas, l'ictère a spontanément régressé, au bout de 2 et 4 jours.

2.3. Rash cutané

Deux cas de rash cutané ont été notés, respectivement au 1^{er} et 2^{ème} jour d'administration de la ciprofloxacine. Dans les deux cas, ce phénomène était éphémère (disparition spontanée dans les 6 heures suivantes) et sans récurrences.

2.4. Cytolyse

Un cas de cytolysse hépatique a été relevé au 10^{ème} jour d'administration de la ciprofloxacine sur un bilan biologique. Les valeurs des transaminases étaient : ASAT = 5 × valeur normale par rapport à l'âge, ALAT = 3 × valeur normale. Cette anomalie biologique a disparu sur les examens ultérieurs.

2.5. Insuffisance rénale aiguë

Un cas d'insuffisance rénale aiguë a été noté au 4^{ème} jour d'administration de la ciprofloxacine sur un bilan biologique. La diurèse n'a pas été quantifiée. La créatinine plasmatique était à 16 mg/l, l'urée plasmatique était à 0,55 g/l. Cette anomalie a disparu aux bilans ultérieurs après remplissage vasculaire par solutés physiologiques.

VII. L'évolution

1. Guérison

Dans cette étude, l'hospitalisation s'est soldée par la guérison chez 16 patients soit 76% des cas. La guérison était déclarée en se basant sur la clinique (la rémission complète), la biologie (négativation de la CRP, normalisation du taux de globules blancs et des autres examens biologiques) et la radiologie (disparition ou rémission des signes de l'infection).

Un patient a été transféré avant la déclaration de guérison sur demande des parents (pour raison de proximité géographique du centre de soins).

2. Décès

4 patients sont décédés dans un état de choc sévère malgré les mesures de réanimation, soit 19% de l'effectif de l'étude.

Tab.10 : Détails des décès observés.

Diagnostic à l'admission	Evolution avant d'introduire la cipro.	Date du décès/ jour D'introduction cipro	Cause du décès
Prématurité simple (33 S.A.)	Echec poly-ATB sur infection nosocomiale non identifiée	J10	Choc septique sur infection nosocomiale
Prématurité simple (33 S.A.)	Choc septique sur Infection nosocomiale non identifiée	J3	Choc septique sur infection nosocomiale
Pneumopathie communautaire	Echec poly-ATB sur pneumopathie communautaire non identifiée	J13	Insuffisance respiratoire
IMF + Sd malformatif	Echec poly-ATB sur infection initiale non identifiée	J17	Choc septique

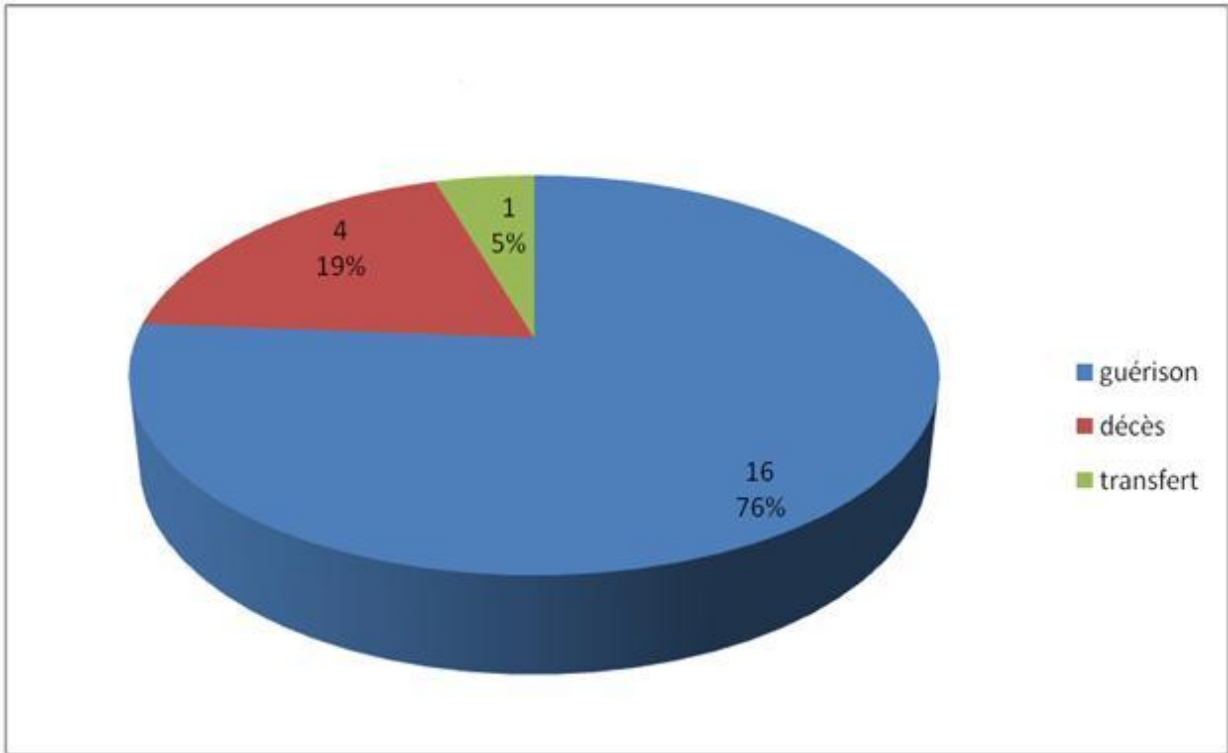


Fig. 25 : Evolution des cas mis sous ciprofloxacine à l'issue de l'hospitalisation.

/III. Le suivi après la sortie

Tous les dossiers étudiés, dont l'issue de l'hospitalisation est favorable, comportent un rendez-vous de suivi après la sortie. Les données de ce suivi ont été consignées chez 4 patients seulement, et concernent une visite à 2 semaines de la sortie.

Aucun événement pouvant être considéré comme effet secondaire n'a été noté chez les 4 patients dont le suivi est documenté. Aucune séquelle n'a été notée.

L'absence de données sur le suivi après la sortie, à moyen et long terme n'a pas permis de se prononcer sur l'éventuelle survenue d'effets secondaires à ces dates, notamment sur le système tendineux et articulaire.

IX. La confrontation des données

L'analyse des résultats de l'étude par le laboratoire d'épidémiologie en utilisant l'outil EPI-INFO a permis la réalisation de tableaux croisés à la recherche de relations entre les différents résultats.

1. Survenue d'effets indésirables par rapport au terme

La répartition de l'échantillon selon le terme et la survenue d'effets secondaires est présentée dans le tableau croisé suivant :

Tab. 11 : Effets indésirables/terme.

		Effets secondaires		Total
		absents	présents	
Terme	prématuré	2	6	8
	A terme	8	5	13
Total		10	11	21

L'analyse de ce tableau par la méthode du Chi-Square Tests trouve : $p = 0,119$ (la valeur p est significative - c'est-à-dire qu'il y a une relation entre les deux variables étudiées - si $p < 0,05$).

Dans notre série, il n'y a pas de relation entre la survenue d'effets secondaires et le terme.

2. Survenue d'effets indésirables par rapport au sexe

La répartition de l'échantillon selon le sexe et la survenue d'effets secondaires est présentée dans le tableau croisé suivant :

Tab. 12 : Effets indésirables/sexe.

		Sexe		Total
		féminin	masculin	
Effets secondaires	absents	2	8	10
	présents	6	5	11
Total		8	13	21

L'analyse de ce tableau par la méthode du Chi-Square Tests trouve : $p = 0,119$.

Dans notre série, il n'y a pas de relation entre la survenue d'effets secondaires et le sexe.

3. Survenue d'effets indésirables par rapport à la dose

La répartition de l'échantillon selon la dose administrée de ciprofloxacine et la survenue d'effets secondaires est présentée dans le tableau croisé suivant :

Tab. 13 : effets indésirables/dose.

		Dose (mg/kg/j)			Total
		20	20-30	30	
Effets secondaires	absents	7	1	2	10
	présents	0	0	11	11
Total		7	1	13	21

Aucun patient (0/7 soit 0 %) ayant reçu 20 mg/kg/j, n'a présenté d'effets secondaires. Par contre, 11 patients (11/13 soit 84 % de cette tranche) ayant reçu 30mg/kg/j, ont présenté au moins un effet secondaire.

L'analyse de ce tableau par la méthode du Chi-Square Tests trouve : $p = 0,001$.

Dans notre série, il y a une relation entre la survenue d'effets secondaires et la dose administrée de ciprofloxacine.

4. Survenue d'effets indésirables par rapport à la voie d'administration

La répartition de l'échantillon selon la voie d'administration et la survenue d'effets secondaires est présentée dans le tableau croisé suivant :

Tab. 14 : Effets indésirables/voie d'administration.

		Voie d'administration		Total
		IV	IV-PO	
Effets secondaires	absents	5	5	10
	présents	9	2	11
Total		14	7	21

L'analyse de ce tableau par la méthode du Chi-Square Tests trouve : $p = 0,140$.

Dans notre série, il n'y a pas de relation entre la survenue d'effets secondaires et La voie d'administration.

5. Survenue d'effets indésirables par rapport à l'issue de l'hospitalisation

La répartition de l'échantillon selon l'issue de l'hospitalisation et la survenue d'effets secondaires est présentée dans le tableau croisé suivant :

Tab. 15 : tableau croisé effets indésirables/issue de l'hospitalisation.

		Issue de l'hospitalisation			Total
		décès	guérison	transfert	
Effets secondaires	absents	1	8	1	10
	présents	3	8	0	11
Total		4	16	1	21

L'analyse de ce tableau par la méthode du Chi-Square Tests trouve : $p = 0,376$.

Dans notre série, il n'y a pas de relation entre la survenue d'effets secondaires et l'issue de l'hospitalisation. Notamment, le pronostic vital ne semble pas influencé par la survenue d'effets secondaires.

6. Synthèse de la confrontation des données

Le tableau suivant récapitule les résultats de l'analyse croisée des données :

Tab. 16 : Récapitulation de la confrontation des données.

Données croisée	P	Signification
Effets secondaires/terme	0,119	Non significatif
Effets secondaires/sexe	0,119	Non significatif
Effets secondaires/dose	0,001	Significatif
Effets secondaires / voie d'administration	0,140	Non significatif
Effets secondaires / issue de l'hospitalisation	0,376	Non significatif

DISCUSSION

Bien que contre-indiqués chez l'enfant, nombreuses sont les publications qui rapportent l'usage des quinolones chez cette catégorie d'âge [34].

La principale cause de cette restriction d'usage est la crainte de survenue d'effets secondaires articulaires à type d'arthrite des articulations porteuses et d'atteinte destructrice des cartilages de conjugaison chez l'enfant en croissance [35 ; 36]. Ces phénomènes ont été observés chez le modèle animal [37], ce qui a poussé l'industrie pharmaceutique à émettre la contre-indication, étant dans l'impossibilité de faire des essais cliniques sur des enfants pour des raisons éthiques évidentes.

Malgré la restriction, beaucoup de cliniciens utilisent des molécules appartenant à cette catégorie d'antibiotiques chez l'enfant, souvent en mode compassionnel : c'est-à-dire sous la seule responsabilité du médecin traitant qui décide de la sévérité de l'état de santé du patient et de l'utilité de prescrire un traitement n'ayant pas d'AMM chez l'enfant par rapport au risque encouru.

Les publications médicales qui valorisent cet usage sont nombreuses [38 ; 39 ; 40 ; 41 ; 42 ; 43 ; 44 ; 45 ; 46]. La plupart des constatations décrites dans ces publications s'accordent pour déclarer le manque de preuves tangibles d'une toxicité spécifique des quinolones chez l'enfant, sans pour autant déclarer leur innocuité totale, et recommandent de les réserver à un traitement de 2^{ème} intention dans des situations précises, et uniquement sous contrôle rapproché. La molécule la plus utilisée est la ciprofloxacine.

A titre d'exemple, nous citons les recommandations de trois organismes dont la notoriété scientifique n'est plus à démontrer :

- L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé AFSSAPS a adressé à la date de 15/05/2000 une lettre aux professionnels de santé s'intitulant « Utilisation exceptionnelle de la ciprofloxacine et de l'ofloxacine en pédiatrie » [47]:

« a)- levée de la contre-indication absolue chez l'enfant pour la ciprofloxacine et l'ofloxacine et ajout de la mention suivante : Ce médicament ne peut généralement pas être utilisé chez l'enfant. Toutefois exceptionnellement après documentation microbiologique et après en avoir examiné le rapport bénéfice / risque, cette spécialité peut être prescrite chez l'enfant à partir de 5 ans, lors de certaines infections sévères après échec d'un traitement antibiotique conventionnel, et pour lesquelles les résultats des examens bactériologiques peuvent justifier l'utilisation du produit;

b)- octroi, en fonction des données disponibles, d'une indication thérapeutique à la ciprofloxacine : suppuration bronchique microbiologiquement documentée à Pseudomonas aeruginosa, chez l'enfant atteint de mucoviscidose, à partir de 5 ans.

De ce fait, ces traitements sont initiés en milieu hospitalier. »

- Le comité des maladies infectieuses de l'académie américaine de pédiatrie (the american academy for pediatrics - AAP) a émis en Septembre 2006 les recommandations suivantes [48] :

« L'utilisation d'une fluoroquinolone chez un enfant ou un adolescent peut être justifiée dans des circonstances particulières, après évaluation minutieuse et personnalisée des risques et des bénéfices. Bien qu'il n'y ait pas de preuves irréfutables soutenant la survenue de lésions du cartilage de conjugaison chez l'homme suite à la prise d'une fluoroquinolone, la possibilité que cela se produise rarement n'a pas été exclue.

Les circonstances dans lesquelles les fluoroquinolones peuvent être utilisées chez l'enfant comprennent celles dans lesquelles (1) L'infection est causée par des pathogènes multi-résistants pour lesquels il n'existe aucune alternative thérapeutique sûre et efficace et (2) un traitement parentéral n'est pas possible et aucun autre agent efficace par voie orale n'est disponible. Les utilisations appropriées devraient être limitées aux éléments suivants:

- a)- L'exposition au Bacillus anthracis sous forme d'aérosol pour diminuer l'incidence ou la progression de la maladie (licence FDA);*
- b)- Les infections des voies urinaires causées par P. aeruginosa ou autres bactéries à Gram négatif multi-résistante, (licence FDA pour les infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite attribuable à E. coli chez les patients d'âge 1-17 ans);*
- c)- L'otite moyenne chronique suppurée ou L'otite externe maligne causée par P. aeruginosa*
- d)- L'ostéomyélite chronique ou aiguë ou l'ostéochondrite causée par P. aeruginosa ;*
- e)- L'exacerbation de la maladie pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose qui ont une colonisation par P. aeruginosa et peuvent être traités en ambulatoire ;*
- f)- Les infections à mycobactéries causées par des germes connus pour être sensibles aux fluoroquinolones ;*
- g)- Les infections bactériennes Gram-négatif chez les patients immunodéprimés dont la thérapie orale est préférable ou la résistance aux autres antibiotiques est prouvée ;*

h)- Les infections des voies gastro-intestinales causées par des espèces multi-résistantes de Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, ou C jejuni ;

i)- Les septicémies ou les méningites bactériennes documentées imputables à des organismes avec résistance in vitro aux antibiotiques usuels agréés ou chez les nourrissons et les enfants immunodéprimés chez lesquels un traitement parentéral avec d'autres agents antimicrobiens appropriés a échoué ;

j)- Les infections graves attribuables à des pathogènes sensibles aux fluoroquinolones chez des enfants ayant une allergie potentiellement mortelle aux autres antibiotiques. »

- L'OMS : Le livret 2008 de l'organisation mondiale de santé concernant les soins hospitaliers pour enfants rend des recommandations à propos de deux quinolones [34 ; 49] :

« a)- La Ciprofloxacine: voie orale - 10-15mg/kg par dose donnée 2 fois par jours pendant cinq jours (maximum 500mg/dose). L'utilisation chez les enfants est justifiée seulement si les avantages dépassent le risque d'arthropathie.

b)- L'acide nalidixique : voie orale -15mg/kg 4 fois jour pendant cinq jours. »

Ces recommandations concernent l'enfant en général et ne prennent pas en compte les particularités physiologiques qui différencient le nouveau-né de l'enfant. A la naissance, les voies métaboliques hépatiques sont immatures ou différentes de l'enfant et de l'adulte. Les fonctions rénales sont déficientes et en cours de constitution. L'immunité est aussi compromise et dépend en grande partie de l'état immunitaire de la mère et de l'allaitement maternel. La pharmacocinétique des médicaments administrés est aussi influencée par les particularités du nouveau-

né. Tous ces phénomènes d'immaturation sont plus marqués chez le prématuré [50 ; 51].

A ce jour, il n'existe pas de recommandations formelles pour le nouveau-né quant à l'usage des quinolones émanant d'une autorité scientifique. Les publications médicales qui traitent de ce sujet sont peu nombreuses. Dans une revue systématique de la littérature médicale à propos de l'utilisation de la ciprofloxacine chez le nouveau-né datant de février 2011 [52] (la seule réalisée à la date de sa parution), les auteurs ne rapportent aucune étude contrôlée randomisée, seulement 5 études de cohorte, 14 *case-reports* et 13 *case-series*.

I. Vue générale sur le travail

Notre série est une étude rétrospective portant sur 21 patients de néonatalogie et de réanimation néonatale. On dégage deux constats sur la valeur de l'étude :

- Une étude rétrospective porte un niveau d'évidences bas dans le domaine de description d'effets secondaires d'un traitement puisque les observations sont faites à posteriori en se basant sur les constatations de l'équipe soignante qui faisait un suivi quotidien sans se focaliser sur un suivi préétabli systématisé, et ce quelque soit sa compétence. Une étude contrôlée randomisée ou une étude de cohorte avec témoins réalisée sur plusieurs centres seraient mieux adaptées à ce domaine.
- Le faible effectif décrit dans cette étude constitue d'emblée un biais aux résultats.

II. Les données épidémiologiques

- L'âge à l'introduction de la ciprofloxacine

La moyenne d'âge à l'introduction de la ciprofloxacine dans notre série est de 25,8j (5j ; 95j) avec une médiane = 7j. La série comporte 5 nourrissons soit 24% de l'effectif étudié. La présence de nourrissons dans notre série n'est pas un fait unique par rapport aux études sur les nouveau-nés.

La moyenne d'âge dans la série de Drossou-Agakidou [54] est de 14j \pm 19 (1 à 44j). Le pourcentage de nourrissons n'y est pas rapporté bien que présents. La série de Nejari [55] comporte 4 nourrissons sur 29 cas étudiés soit 13% de l'effectif.

Tab. 16 : Comparaison des moyennes d'âges de la littérature.

	Moyenne d'âge (j)	nourrissons
Notre série	25,8 (5 ; 95)	24 %
Chaudhari [53]	8,06 (5 à 13)	0 %
Drossou-Agakidou [54]	14 \pm 19 (1 à 44)	? %
Nejjari [55]	-	13 %
Lahbabi [56]	8,7 (3 - 16)	0 %

- L'âge gestationnel et la prématurité

La moyenne d'âge gestationnel dans notre série est de 37,43 S.A. \pm 2,54S.A. (33 - 40 S.A.) et 38% de l'effectif sont des prématurés. Le tableau suivant compare ces chiffres à quelques résultats d'études de la littérature:

Tab. 17 : Comparaison des moyennes d'AG.

	Age gestationnel	Prématurés
Notre série	37,43 \pm 2,54 (33 - 40)	38 %
Chaudhari [53]	33,2 \pm 3,83 (28 - 40)	80 %
Drossou-Agakidou [54]	31 \pm 4 (25 - 40)	77 %
Nejjari [55]	37,5 (33 - 39)	14 %
Lahbabi [56]	38 (35 - 39)	6 %

- Le sexe

Notre série compte 13 garçons et 8 filles. Le sexe Ratio M/F est de 1,6. Ce Ratio est de 1,3 chez Chaudhari [53], SR = 1,03 chez Drossou-Agakidou [54], SR = 1,14 chez Lahbabi [56]. Nejjari [55] ne le rapporte pas.

Tab. 18 : Comparaison du Sexe Ratio.

	Garons /filles	Sexe Ratio
Notre série	13/8	1,6
Chaudhari [53]	17/13	1,3
Drossou-Agakidou [54]	59 / 57	1,03
Nejjari [55]	-	-
Lahbabi [56]	8/7	1,14

III. Les données bactériologiques

Les examens bactériologiques ont permis de mettre en évidence le germe impliqué dans l'infection néonatale dans 24 % des cas. L'identification du germe était possible dans 93 % des cas chez Chaudhari [53], 86% des cas chez Drossou-Agakidou [54], 90% des cas chez Nejjari [55] et 100% chez Lahbabi [56].

Ce faible taux d'identification des germes dans notre série s'explique par plusieurs facteurs :

- Le critère de sélection dans notre étude concernait seulement l'usage des quinolones par voie systémique pendant la durée mentionnée, abstraction faite des autres données. De ce fait, 10 cas, soit 48% de l'effectif de notre étude n'avait pas de documentation bactériologique bien qu'un bilan infectieux biologique et radiologique adéquat ait été réalisé.
- Sur les 11 cas documentés bactériologiquement, l'identification du germe était possible chez 5 cas, soit 45% des cas documentés. Ce résultat n'est pas anodin et rejoint les chiffres généralement trouvés dans la littérature médicale à propos des infections néonatales [1].

Les germes mis en évidence dans notre étude sont : *Klebsiella pneumoniae* chez 4 patients et *Enterobacter cloacae* chez un seul patient.

Chaudhari [53] rapporte l'usage de la ciprofloxacine pour des septicémies néonatales causées par *Klebsiella pneumoniae* chez 20 patients.

Drossou-Agakidou [54] rapporte l'usage de la ciprofloxacine pour des infections néonatales causées par *Klebsiella pneumoniae* chez 29 patients et par *Enterobacter spp* chez 14 patients.

Nejjari [55] rapporte l'usage de la ciprofloxacine pour des infections néonatales nosocomiales en milieu de réanimation causées par *Klebsiella pneumoniae* chez 14 patients et par *Enterobacter spp* chez 4 cas.

Lahbabi [56] rapporte l'usage de la ciprofloxacine pour des infections néonatales nosocomiales en milieu de réanimation causées par *Klebsiella pneumoniae* chez 9 patients et par *Enterobacter spp* chez 4 cas.

Bannon [57] rapporte une série de 6 cas d'infections néonatales nosocomiales causées par *Enterobacter cloacae* multirésistant, traitées avec succès par la ciprofloxacine.

Théoriquement, les infections causées par ces deux germes sont des indications de choix pour la ciprofloxacine [2 ; 4 ; 5 ; 9 ; 20 ; 22], cependant, la sensibilité des souches isolées aux différents antibiotiques est différente selon l'écologie de la région ou même du service hospitalier. L'antibiogramme est le seul moyen fiable et décisif pour déterminer la susceptibilité du germe isolé, mais en cas d'absence d'identification du germe impliqué dans l'infection, l'expérience de l'équipe soignante par rapport à l'écologie locale est un argument de valeur pour le choix de l'antibiotique à utiliser.

Dans notre série, l'antibiogramme a montré que tous les germes mis en évidence sont multi-résistants aux antibiotiques usuels mais sensibles à la ciprofloxacine et à l'amikacine. Bien que le germe impliqué n'ait été identifié que dans 24% des cas, ce résultat plaide en faveur d'un usage rationnel et justifié de la ciprofloxacine dans notre série.

IV. L'introduction des quinolones

- La molécule utilisée

Dans notre étude, tous les patients ont reçus la ciprofloxacine. Le même constat est relevé dans les séries de Chaudhari [53], Drossou-Agakidou [54], Nejjari [55] et Lahbabi [56].

La ciprofloxacine est une quinolone de 2^{ème} génération avec des propriétés pharmacologiques et antibactérienne remarquables. Elle est disponible en présentation adéquate pour l'usage intraveineux et oral chez l'adulte. Sa biodisponibilité est proche de 70% par voie orale. Sa diffusion est excellente. Elle a une double élimination hépatique et rénale. Son spectre antibactérien est large sur les bactéries Gram (-) et le staphylocoque methicilline-sensible (*cf.* partie théorique). Son usage en pédiatrie s'est répondu chez lez patients souffrant de mucoviscidose avec surinfections pulmonaires à *P. aeruginosa* -contre laquelle, la ciprofloxacine est constamment active avec des CMI très basses et permet une prise en charge extra hospitalière. Cette molécule reste de loin, la plus utilisée des quinolones chez l'enfant [34 ; 48] et le nouveau-né [52].

De ce fait, le choix de cette molécule semble judicieux.

- L'ordre d'introduction

La ciprofloxacine a été utilisée en 2^{ème} intention chez 95 % de l'effectif de l'étude (20 cas) et en 1^{ère} intention chez 5 % (1 cas de choc septique avec détresse vitale extrême inaugurale survenant chez un prématuré de 33 S.A. au 3^{ème} jour de son hospitalisation).

Chaudhari [53], Lahbabi [56] et Bannon [57] ont utilisé la ciprofloxacine en 2^{ème} intention chez 100% des nouveau-nés de leurs séries respectives, Nejjari [55] l'a utilisé en 2^{ème} intention chez 89,6 % des cas de sa série. Drossou-Agakidou [54] ne rapporte pas l'ordre d'introduction.

Notre étude – comme les études sus citées – semble en accord avec les recommandations actuelles de l'OMS [34] et de l'American Academy of Pediatrics [48] sur l'usage des quinolones en pédiatrie, à savoir : les réserver à un usage en 2^{ème} intention ou quand la situation clinique justifie un tel usage pour sauvegarde du pronostic vital.

- Le motif d'introduction

Dans notre étude, tous les patients ont reçu la ciprofloxacine, un antibiotique qui se caractérise par son excellente biodisponibilité, sa diffusion large dans tout les tissus du corps, y compris dans le milieu intracellulaire et sa faible liaisons aux protéines plasmatiques. Pour ces raisons, nous avons jugé utile de classer les motifs de son introduction non pas selon le site infectieux mais selon l'ordre d'introduction et la nature de l'infection (nosocomiale ou non, germe identifié ou non).

Tous les patients de notre étude présentaient une infection néonatale grave mettant le pronostic vital en jeu. 95 % des cas ont reçu une antibiothérapie préalable. L'introduction de la ciprofloxacine a été décidée par l'équipe soignante selon les motifs suivant :

- Echec de l'antibiothérapie préalable sur une infection non identifiée chez 71 % des cas dont 38% d'origine nosocomiale et 33 % non désignée comme nosocomiale.
- En 2^{ème} intention après identification d'un germe multi-résistant aux antibiotiques usuels mais sensible à la ciprofloxacine chez 24 % des cas : 14,3 % d'origine nosocomiale, et 9,7 % non désigné comme nosocomiale.
- En 1^{ère} intention chez 1 seul patient, soit 5% des cas : chez un prématuré de 33 S.A. qui a présenté un choc septique inaugural au 3^{ème} jour de son hospitalisation. La décision d'introduire la ciprofloxacine est motivée par la sauvegarde du pronostic vital mis en jeu par une infection potentiellement létale sur un terrain fragile.

Les indications d'usage de la ciprofloxacine dans notre étude semblent compatibles avec les recommandations de l'AAP [48] qui recommandent de les utiliser lorsque « *L'infection est causée par des pathogènes multi-résistants pour lesquels il n'existe aucune alternative thérapeutique sûre et efficace* », ou pour « *Les septicémies ou les méningites bactériennes documentées imputables à des organismes avec résistance in vitro aux antibiotiques usuels agréés ou chez les nourrissons et les enfants immunodéprimés chez lesquels un traitement parentéral avec d'autres agents antimicrobiens appropriés a échoué* ».

** Remarques hors-étude :

- Chez tous les patients de notre étude, la décision d'utiliser la ciprofloxacine a été prise par le professeur chef du service ou la personne faisant fonction.
- Dans les dossiers médicaux des patients, il n'est pas fait allusion au consentement éclairé –écrit ou oral- des tuteurs avant l'usage de la ciprofloxacine, qui a été administrée sous la seule responsabilité de l'équipe médicale soignante.

- La durée de traitement

La durée moyenne de traitement par la ciprofloxacine reçue pendant le séjour hospitalier est de $13,29 \text{ j} \pm 6,47$ (3 -25j).

Cette durée est définie d'une façon empirique pour chaque patient dans notre série, en se référant à l'état clinique et aux paramètres biologiques et radiologiques de suivi (CRP, paramètres de la formule sanguine, évolution radiologique). Les variations de durées de traitement intra-hospitalier s'expliquent aussi par le souci de l'équipe soignante de raccourcir la durée de séjour au sein du service, réduisant ainsi la chance de contracter une infection nosocomiale.

Chaudhari [53], Drossou-Agakidou [54] et Nejjari [55] ont utilisé la ciprofloxacine pendant le même nombre de jours chez tous les patients de leurs séries, respectivement pendant 14j, 15j et 10 jours. Lahbabi [56] a utilisé la ciprofloxacine pendant une durée moyenne de $11 \text{ j} \pm 3 \text{ j}$ (7j-21j), et la durée du traitement dans sa série est fonction de l'état clinique et des paramètres biologiques et bactériologiques.

- La dose

Dans notre série, la ciprofloxacine a été administrée à la dose de 20 mg/kg par jour en deux prises espacées de 12 heures chez 33% de l'effectif, et à la dose de 30 mg/kg chez 62% des cas. La dose administrée quotidiennement n'est pas relative au terme ni à l'âge chronologique, et relevait de l'équipe soignante.

La dose adéquate pour le nouveau-né n'a jamais été précisée vue que cette drogue est initialement contre-indiquée chez cette catégorie d'âge. La détermination de cette dose nécessite une étude pharmacologique et clinique sur le nouveau-né en prenant en compte ses particularités physiologiques.

Aggarwal [58] a conduit l'unique étude prospective réalisée à ce jour concernant la pharmacocinétique de la ciprofloxacine chez les nouveau-nés. Il a

conclu que la dose de 20 mg/kg/j en deux prises espacées de 12 heures par voie intraveineuse permet des pics sériques suffisant pour l'éradication de la plupart des bactéries trouvées dans les septicémies néonatales, surtout les Gram (-) et les entérobactéries, mais que des doses plus importantes pourraient être nécessaires pour *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ce résultat est indifférent au poids (> ou < 1500 g) et à l'âge chronologique (> et > à 7 ours de vie).

Chaudhari [53], Nejjari [55] et Lahbabi [56] ont utilisé la dose de 20 mg/kg/j en deux prises espacées de 12 heures pour le traitement de septicémies néonatales. Drossou-Agakidou [54] a utilisé la dose de 10 mg/kg/j divisée en deux prises.

Une revue de littérature datant de 2011 [52] rapporte 13 *case-séries* a propos de l'utilisation de la ciprofloxacine chez le nouveau né. 6 séries sur 13 rapportent l'usage d'une dose quotidienne moyenne ≥ 30 mg/kg.

Dans le livret de l'OMS 2008 concernant les soins hospitaliers pour enfants [49], la dose journalière recommandée est de 20 à 30 mg/kg administrée en deux prises espacées de 12 heures sans dépasser 500 mg/prise, et ce à partir de 3kg de poids corporel, ce qui désigne implicitement le nouveau-né.

- La voie d'administration

Dans notre série tous les patients ont reçu la ciprofloxacine par voie intraveineuse dans un premier temps. 33 % de l'effectif ont reçu la ciprofloxacine par voie orale en relai à la voie intraveineuse en intra-hospitalier et 67 % ont reçu la totalité du traitement intra-hospitalier exclusivement par voie intraveineuse.

Chez le nouveau-né, la voie d'administration reste un problème fréquemment rencontré. La voie intramusculaire est confrontée aux problèmes de la faiblesse de masse musculaire et de l'absorption qui est aléatoire. La voie orale est aussi sujet aux problèmes liés à l'absorption qui dépend de la vitesse du transit et de la maturité du système digestif (l'acidité gastrique, les enzymes pancréatiques,

l'absorption enterocytaire). Cette voie est aussi imprévisible chez le nouveau-né, et nécessite des études pharmacocinétiques propres à chaque drogue [50 ; 51]. En outre, il n'existe pas de spécialités commerciales de ciprofloxacine adaptées à un usage par voie orale chez le nouveau-né.

La voie intraveineuse reste la seule voie fiable pour l'administration des médicaments chez le nouveau-né et le nourrisson. Cependant, en se référant aux données pharmacocinétiques de l'adulte et du grand enfant, la ciprofloxacine possède un excellent profil pharmacocinétique par voie orale (*cf.* Rappel). Le passage à cette voie permet de s'en passer de la voie veineuse, porte d'entrée potentielle des infections nosocomiales, d'écourter la durée de l'hospitalisation et de poursuivre le traitement en ambulatoire, contribuant ainsi à la réduction du nombre d'infections nosocomiales. Chaudhari [53], Nejjari [55], Drossou-Agakidou [54] et Lahbabi [56] ont tous utilisé strictement la voie intraveineuse.

V. Les effets secondaires

Dans notre série, 52% de l'effectif, soit 11 patients ont présent au moins un épisode pouvant être considéré comme effet indésirable pendant la durée d'administration de la ciprofloxacine. Chaudhari [53] et Drossou-Agakidou [54], qui ont réalisé deux études cas-témoins, ne rapportent aucune différence significative entre les deux groupes pendant la durée d'administration de la ciprofloxacine. Nejjari [55] rapporte un taux d'effets secondaires de 20% de sa série. Ce taux atteint 13,3% dans la série de Lahbabi [56].

Nous remarquons que le taux d'effets secondaires est trop élevé dans notre série par rapport aux autres séries. Cependant, ce constat peut être mis en cause pour les raisons suivantes :

- Par rapport aux autres études : La conception des études de Chaudhari [53] et Drossou-Agakidou [54] permettait une sélection des patients avant l'administration de la ciprofloxacine. Nejjari [55] et Lahbabi [56] ont étudié l'intérêt de la ciprofloxacine dans les infections nosocomiales en réanimation néonatale. Notre étude est réalisée de façon rétrospective et concerne les nouveau-nés qui ont déjà reçu la ciprofloxacine par voie systémique, quel que soit l'indication.
- Par rapport à notre série : nous avons étudié un faible échantillon (21 cas), assez inhomogène par rapport à quatre paramètres : le terme (38% prématurés ; 62% à terme), le sexe (62% masculin ; 38% féminin), la dose (33% 20 mg/kg/j ; 62% 30 mg/kg/j) et la voie d'administration (67% IV ; 33% IV-PO) de la ciprofloxacine.

L'analyse statistique des résultats de l'étude a montré qu'il n'y a pas de relation entre la survenue d'effets secondaires et le sexe ($p=0,119$), le terme ($p=0,119$) et la voie d'administration ($p=0,140$). Par contre, la survenue d'effets

secondaires semble liée à la dose journalière ($p=0,001$). En effet, Aucun patient (0/7 soit 0 %) ayants reçus 20 mg/kg, n'a présenté d'effets secondaires. Par contre, 11 patients (11/13 soit 84 % de cette tranche) ayants reçus 30mg/kg, ont présenté au moins un effet secondaire

Chaudhari [53], Nejjari [55] et Lahbabi [56] ont utilisé la dose de 20 mg/kg/j et Drossou-Agakidou [54] a utilisé la dose de 10 mg/kg/j.

La fréquence des effets secondaires dans notre série par rapport aux autres séries peut donc être justifiée par la différence des doses quotidiennes administrées.

Les effets secondaires probables observés concernent 6 cas de syndromes hémorragiques avec une thrombopénie biologique, 2 cas d'ictère avec une cholestase biologique, 1 cas d'insuffisance rénale aigüe, 2 cas de rash cutané et 1 cas de cytolysé hépatique biologique.

Tous les événement décrits étaient transitoires et ont été traités empiriquement. Aucun événement indésirable n'a nécessité l'arrêt des traitements en cours –y compris la ciprofloxacine.

Il est difficile d'imputer ces événements à la ciprofloxacine pour les raisons suivantes :

- Tous ces événements peuvent être associés à la ciprofloxacine (*cf.* Partie théorique), mais aucun n'est spécifique ni à cette molécule ni à la classe des quinolones.
- L'infection néonatale pour laquelle la ciprofloxacine a été administrée peut, à elle seule, causer tous ces événements. Par ailleurs, cela semble aussi l'avis de l'équipe soignante au moment de survenue de ces événements.
- Tous les patients de notre étude ont reçu, de façon concomitante à la ciprofloxacine, un autre antibiotique : l'amikacine.

- La rémission de ces événements n'a pas nécessité l'arrêt du traitement par la ciprofloxacine, ni par les autres médicaments en cours.
- Notre étude ne dispose pas d'informations sur la survenue des mêmes effets secondaires après réintroduction de la même molécule.
- Le seul critère objectif d'imputabilité est la survenue de ces événements après la date d'introduction de la ciprofloxacine.

D'autres séries rapportent des effets secondaires possibles à l'administration de la ciprofloxacine chez le nouveau-né. Nejjari [55] rapporte la survenue d'un cas de rash cutané et 5 cas de thrombopénie. Lahbabi [56] rapporte un cas de rash cutané et 1 cas de thrombopénie. Ces deux séries sont confrontées aux mêmes limites sur l'imputabilité des événements secondaires à la ciprofloxacine que notre étude.

Le principal événement indésirable appréhendé des quinolones chez l'enfant est la survenue de lésions des cartilages articulaires et de conjugaison. Dans notre série, le suivi clinique quotidien par l'équipe soignante n'a révélé aucune manifestation articulaire à type de limitation de mouvements, ou de signes inflammatoires en regard d'une articulation pendant la durée d'hospitalisation à partir du moment d'introduction de la ciprofloxacine. Cependant, nos sujets étant évidemment dans l'incapacité de verbaliser une plainte, et en l'absence de suivi préétabli standardisé avec des examens systématiques de la mobilité articulaire et des examens radiologiques éliminant une éventuelle atteinte articulaire, ce constat négatif reste limité.

Le même constat est relevé par Chaudhari [53], Drossou-Agakidou [54], Nejjari [55], Lahbabi [56] et Aggarwal [58]. Chaudhari [53] a réalisé un contrôle échographique standardisé, par un radiologue expérimenté, de la croissance du cartilage de l'extrémité inférieure du fémur et de l'extrémité supérieure du tibia du

genou droit chez tous les patients de sa série. Ce contrôle n'a révélé aucune lésion cartilagineuse à la fin du traitement (15J). La croissance cartilagineuse a été calculée par la même méthode après 1 mois et 6 mois de la fin du traitement chez tous les patients. Il n'y a objectivé aucune différence significative entre le groupe ciprofloxacine et le groupe témoin.

VI. L'issue de l'hospitalisation

Sur les 21 patients de notre série, 1 patient a été transféré au 7^{ème} jour de son hospitalisation, 4 patients sont décédés en cours d'hospitalisation et 16 patients ont été déclarés guéris à l'issue de leur hospitalisation. Le taux de survie dans notre étude est de 80%.

Le taux de survie après traitement par ciprofloxacine est de 100% (30/30) chez Chaudhari [53], 88% (106/116) chez Drossou-Agakidou [54], 86% (25/29) chez Nejjari [55], 93% (14/15) chez Lahbabi [56] et 83% (20/24) chez Aggarwal [58].

Le taux de survie dans notre série est comparable aux autres séries malgré le taux plus élevé d'événements indésirables que nous avons relevé.

L'analyse statistique des données de notre étude n'a pas montré de relation entre la survenue d'effets secondaires et l'issue de l'hospitalisation ($p=0,376$). Les décès notés dans notre série sont imputables aux complications de l'infection néonatale.

VII. Le suivi à moyen terme

Nous n'avons pas pu documenter un suivi à moyen terme chez les patients de notre étude.

Chaudhari [53] rapporte un suivi de 6 mois chez tous les patients de sa série. Les données de l'examen clinique ne montrent pas de différences significatives sur la croissance staturo-pondérale et le développement psychomoteur des deux groupes (ciprofloxacine et témoin). Le contrôle radiologique de la croissance cartilagineuse du genou droit, à 1 mois et à 6 mois, ne montre pas de différences significatives entre les deux groupes. Un contrôle ophtalmologique spécialisé ne montre pas d'opacification cristallines ni de cataracte.

Drossou-Agakidou [54] rapporte un suivi de 12 mois chez 66% de l'effectif de son étude. La biométrie et le développement psychomoteur sont comparables dans les deux groupes de son étude (ciprofloxacine et témoin). Il rapporte 1 cas de coloration verdâtre des dents chez les deux groupes.

Nejjari [55] rapporte un suivi moyen de 14 à 38 mois chez 48% de l'effectif de son étude et décrit 5 cas de retard psychomoteur et 1 cas d'hémiplégie qu'il impute aux séquelles de l'asphyxie périnatale et de méningites bactériennes.

Lahbabi [56] rapporte un suivi de 12 à 15 mois chez 93% de l'effectif de son étude. Il note un bon développement psychomoteur et staturo-pondéral. Aucune séquelle n'est rapportée.

Dutta [59] a réalisé une étude rétrospective de cohorte sur la croissance linéaire de la taille jusqu'à 12 mois de vie, des nouveau-nés prématurés avec un bas poids à la naissance. Il a recruté 61 cas ayant reçus la ciprofloxacine (20 mg/kg/j pendant au moins 3 jours) pendant la période néonatale contre 144 témoins. Son étude a montré que la ciprofloxacine administrée à la dose de 20 mg/kg/j pendant 3 jours ou plus n'affecte pas la croissance staturale des nouveau-nés jusqu'à l'âge

de 12 mois, et ce, malgré la prématurité et le bas poids à la naissance qui sont des facteurs de risque pour d'éventuels effets secondaires.

Ces études [53 ; 54 ; 55 ; 56 ; 59] semblent indiquer l'innocuité de la ciprofloxacine chez le nouveau-né à moyen terme concernant le développement psychomoteur et staturo-pondéral. Son innocuité à long terme nécessite la réalisation d'études avec contrôle régulier jusqu'à l'âge de l'adolescence.

RECOMMANDATIONS

Ce travail rapporte l'usage d'une seule molécule de la famille des quinolones : la ciprofloxacine, chez 21 nouveau-nés. Les données actuelles de la littérature médicale s'accordent pour désigner cette molécule comme la plus utilisée chez l'enfant et le nouveau-né et déclarer son innocuité à court et à moyen terme. Nous recommandons donc de recourir exclusivement à la ciprofloxacine quand un traitement par quinolones est envisagé chez cette catégorie d'âge.

Dans notre série, les indications d'usage de la ciprofloxacine chez le nouveau-né étaient en accord avec les recommandations en cours, à savoir :

- Utiliser la ciprofloxacine dans un milieu hospitalier avec surveillance ponctuelle de la tolérance et de la survenue d'effets indésirables qu'il faut envisager et dépister au début du traitement.
- La réserver pour un traitement de deuxième intention.
- L'utiliser après échec d'une première antibiothérapie conventionnelle,
- Ou quand aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible,
- Et quand le bénéfice attendu dépasse le risque encouru d'arthropathie, ou quand le pronostic vital est mis en jeu,
- Après documentation bactériologique, contre des germes multi-résistants aux antibiotiques autorisés chez l'enfant.
- L'administrer en association avec un antibiotique d'une autre famille pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes,
- Pendant une durée suffisante et adéquate au site infectieux et au germe suspecté ou trouvé, sinon jusqu'à négativation des marqueurs de l'infection.

- Préférer la voie intraveineuse. Recourir à la voie orale dans l'impossibilité d'utiliser la voie intraveineuse, ou lorsque le raccourcissement de la durée d'hospitalisation est souhaitable.

Notre série a objectivé un taux d'effets secondaires anormalement haut par rapports à ce qui est décrit dans la littérature. Cependant ce taux semble lié à la dose de 30 mg/kg, indépendamment du sexe, de l'âge gestationnel et de la voie d'administration. Il est prudent donc de recommander une dose journalière de 20 mg/kg en deux prises espacées de 12 heures.

Enfin, avant de prendre la décision d'utiliser une quinolone chez un patient de moins de 15 ans, il faut penser à obtenir, si possible, le consentement éclairé du tuteur légal.

CONCLUSION

Les quinolones sont une classe d'antibiotiques de synthèse ayant des propriétés pharmacologiques remarquables et un spectre antibactérien qui n'a cessé de s'élargir avec les nouvelles générations. Elles possèdent des indications thérapeutiques larges mais leur principale limite est leur contre-indication chez l'enfant en raison du risque de survenue de lésions cartilagineuses chez l'enfant en phase de croissance.

Chez le nouveau-né, on est parfois amené à enfreindre cette contre-indication lorsque l'antibiothérapie conventionnelle a échoué, quand le germe impliqué dans l'infection néonatale et spécialement les infections d'origine nosocomiale est multirésistant aux antibiotiques autorisés ou quand le pronostic vital est mis en jeu.

Ce travail est une valorisation et une mise en question de l'usage des quinolones dans le service de néonatalogie et réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès. Il vise à enrichir la littérature médicale en rapportant l'usage de la ciprofloxacine chez 21 nouveau-nés.

Nous rapportons l'usage de cette quinolone dans des situations d'extrême nécessité comme traitement de dernier recours.

Notre série décrit des effets indésirables transitoires et modérés et dont l'imputabilité à la ciprofloxacine est incertaine. Aucune séquelle n'a été constatée à la fin du traitement, mais ce constat est limité par l'absence de suivi à moyen et long terme.

Le résultat de cette étude rejoint les données de la littérature médicale qui décrit la ciprofloxacine comme une alternative thérapeutique relativement fiable chez l'enfant et le nouveau-né, et dont le potentiel curatif est indispensable dans les situations appropriées.

En perspective, il faut penser à concevoir une étude prospective contrôlée et randomisée avec des témoins et un suivi standardisé pour tous les patients et un contrôle radiologique approprié de la survenue d'arthropathies et de la croissance cartilagineuse. Dans ce but, une collaboration entre les services de néonatalogie et de réanimation néonatale, de pédiatrie, de radiologie et d'épidémiologie serait d'un grand apport.

RESUME

Les quinolones constituent une pièce maitresse dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux. Cette classe d'antibiotiques est indiquée pour un grand nombre d'infections mais reste contre-indiquée chez l'enfant à cause des effets secondaires articulaires appréhendés. La ciprofloxacine est une quinolone de 2^{ème} génération avec un spectre antibactérien large surtout sur les bacilles GRAM (-) et les entérobactéries.

Nous présentons une étude rétrospective réalisée au service de néonatalogie et de réanimation néonatale du CHU Hassan II - Fès, du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2008, à propos de 21 nouveau-nés présentant des infections néonatales et traités par la ciprofloxacine par voie systémique.

Notre série comptait 13 garçons et 8 filles avec un Sexe Ratio= 1,6 , dont la moyenne d'âge gestationnel était 37,43 S.A \pm 2,54 (33-40 S.A) avec 38% de prématurés et la moyenne d'âge au début du traitement était 25,8 j \pm 27j (5 ; 95 j).

Le germe en cause de l'infection néonatale était mis en évidence dans 24% des cas, s'agissant de *Klebsiella pneumoniae* dans 4 cas et *Enterobacter cloacae* dans 1 seul cas. L'origine nosocomiale de l'infection était reconnue dans 57% des cas.

La ciprofloxacine a été utilisée en 2^{ème} intention après l'échec d'une antibiothérapie conventionnelle dans 95% chez cas. La dose administrée était 20 mg/kg/j en deux prises chez 37% des cas et 30 mg/kg/j chez 62% des cas. La durée moyenne de traitement intrahospitalier était 13,29 j \pm 6,47j. La voie d'administration : IV chez 67% des cas et IV puis relais PO pendant l'hospitalisation chez 33% des cas. Tous les patients ont reçu l'amikacine en association avec la ciprofloxacine à la dose de 15mg/kg/j.

Pendant la durée de traitement par ciprofloxacine, il est survenu 6 cas de thrombopénie se manifestant cliniquement par des syndromes hémorragiques différents, 2 cas d'ictère avec cholestase biologique à bilirubine conjuguée, 2 cas de rash cutanés, 1 cas d'insuffisance rénale fonctionnelle et 1 cas de cytolysé hépatique. Tous les événements indésirables décrits ont été modérés et rapidement résolutifs, aucun n'a motivé l'arrêt du traitement. 52% des patients ont présenté au moins un événement indésirable. L'analyse des données a trouvé une relation entre la survenue d'effets secondaires et la dose de 30 mg/kg/j ($p=0,001$).

A la fin du traitement intra hospitalier, 80% des patients ont été déclarés guéris, 4 patients sont décédés en intra hospitalier de complications infectieuses. L'analyse des données n'a pas trouvé de relation entre la survenue d'effets secondaires et l'issue de l'hospitalisation ($p=0,367$).

Les principales limites aux résultats de notre étude sont le faible effectif et l'absence de suivi à moyen terme.

Le résultat de notre étude s'accorde avec la littérature médicale pour déclarer que la ciprofloxacine peut constituer une alternative sûre et efficace pour les infections néonatales résistantes aux traitements usuels, et ce malgré le taux d'effets secondaires élevé par rapport à ce qui est décrit, et dont l'imputabilité à la ciprofloxacine est incertaine.

SUMMARY

Quinolones are master pieces in the anti-infective armamentarium. This class of antibiotics is indicated for a large number of infections but is contraindicated in children because of apprehended joint side effects. Ciprofloxacin is a 2nd generation quinolone with a broad antibacterial spectrum, mainly on bacilli GRAM(-) and Enterobacteriaceae.

We present a retrospective study conducted in the neonatology department and neonatal intensive care unit of University Hospital Hassan II - Fez, and covering the two years 2007 and 2008, about 21 newborns with neonatal infections and treated with systemic ciprofloxacin.

Our study included 13 boys and 8 girls with a sex ratio = 1.6, whose average gestational age was 37.43 ± 2.54 SA (SA 33-40) with 38% premature infants and the average age at baseline was 25.8 ± 27 j (5, 95 j).

The causative organism of neonatal infection was identified in 24% of cases, with regard to *Klebsiella pneumoniae* in 4 cases and *Enterobacter cloacae* in a single case. The origin of infection was accepted as nosocomial in 57% of cases.

Ciprofloxacin was used as a 2nd line therapy after failure of conventional antibiotic therapy in 95% of cases. The dose administered was 20 mg / kg in two doses given 12 hourly in 37%, and 30 mg / kg / day in 62% of cases. The mean duration of treatment during hospital stay was 13.29 ± 6.47 day. The route of administration: IV in 67% and IV then relay PO during hospitalization in 33% of cases. All patients received amikacin in combination with ciprofloxacin at a dose of 15mg/kg/day.

During the treatment with ciprofloxacin, it occurred 6 cases of thrombocytopenia manifested clinically by various hemorrhagic

syndromes, two cases of jaundice with conjugated bilirubin in biological cholestasis, 2 cases of skin rash, a 1 case of renal failure and 1 case of hepatic cytolysis. All adverse events described were mild and transients, none motivated discontinuation of therapy. 52% of patients had at least one adverse event. Data analysis found a relationship between the occurrence of side effects and the dose of 30 mg / kg / day ($p = 0.001$).

The main limitations of our study are the small size and lack of medium-term monitoring.

The result of our study is in line with the medical literature to state that ciprofloxacin may be a safe and effective alternative for neonatal infections resistant to conventional treatment, despite the high rate of side effects compared to what is described and whose accountability to ciprofloxacin is uncertain.

ملخص

تشكل الكينولون مواد أساسية في العلاجات المضادات للتعفن . و توصف هذه العائلة من المضادات الحيوية لعدد كبير من التعفّنات. لكن يتم النهي عن وصفها للأطفال بسبب المضاعفات الجانبية التي يمكن أن تسببها على مستوى غضروف المفاصل عند هته الفئة العمرية. و السيبروفلوكساسين هي كينولون من الجيل الثاني تتمتع بطيف واسع مضاد للجراثيم خصوصا على عصيات (-) GRAM و المعويات.

نقدم في هذا العمل دراسة استعادية أنجزت في قسم المواليد الجدد و إنعاش المواليد. للمركز الإستشفائي الجامعي - الحسن الثاني - فاس تغطي عامي 2007 و 2008 حول 21 مولودا جديدا كانوا يعانون من تعفّنات مرحلة ما بعد الولادة و تم علاجهم بالسيبروفلوكساسين .

و تضم دراستنا 13 ذكرا و 8 إناث مع نسبة جنس 1,6 . معدل سن الحمل 37,43 (33-40) $\pm 2,54$ أسبوع. نسبة الخدج 38% . معدل السن عند بدء العلاج هو (5 ; 95) ± 27 25,8 يوم.

تم التعرف على الجرثومة المسببة للتعفن في 24% من الحالات : *Klebsiella pneumoniae* في أربع حالات و *Entrobacter cloacae* حالة واحدة.

تم استعمال السيبروفلوكساسين كعلاج ثان بعد فشل العلاج الأولي بمضادات حيوية اعتيادية في 95% من الحالات. المقدار المعطى يوميا هو 20mg/kg عند 37 % من الحالات و 30mg/kg عند 62% من الحالات. تم تقسيم المقدار إلى حصتين متساويتين بفارق 12 ساعة.

متوسط مدة العلاج داخل المستشفى $13,29 \pm 6,47$ يوم. تم إعطاء العلاج عن طريق الوريد حصريا عند 67% و عن طريق الوريد تم عن طريق الفم عند 33% من الحالات. تم إعطاء الأميكاسين بصحبة السيبروفلوكساسين لكل المواليد. وذلك بمقدار 15mg/kg يوميا.

أثناء مدة العلاج ظهرت 6 حالات لنقص الصفائح الدموية مع أعراض نزيفية مختلفة, حالتا يرقان مع ركود يرقان بيولوجي, حالتا طفح جلدي, حالة فشل كلوي حاد و حالة ارتفاع لأنزيمات التحلل الخلوي الكبدي . كل

الأعراض الجانبية الملاحظة كانت متوسطة الخطورة و مؤقتة ولم تستدع إيقاف العلاج . % 52 من الحالات المدروسة ظهر عليها عارض جانبي واحد على الأقل. يظهر التحليل الإحصائي للنتائج أن هناك علاقة بين مقدار 30mg/kg و ظهور الأعراض الجانبية في فترة العلاج داخل المستشفى ($p=0,001$). أعلن شفاء %80 من الحالات. 4 مرضى توفوا داخل المستشفى جراء أعراض المرض التعفني. لم يظهر التحليل الإحصائي للمعلومات علاقة بين ظهور الأعراض الجانبية و حصيلة الفترة العلاجية ($p=0,367$). العوائق الأساسية لنتائج هذه الدراسة هي العدد القليل للعينة المدروسة و غياب التتبع على المدى المتوسط.

هذا و تتفق نتائج دراستنا مع نتائج الأدبيات الطبية في اعتبار أن السيبروفلوكساسين يمكن أن تشكل علاجا بديلا و آمنا و فعالا لتعفنات مرحلة ما بعد الولادة المقاومة للمضادات الحيوية الاعتيادية و ذلك بالرغم من ارتفاع نسبة الآثار الجانبية في دراستنا مقارنة مع ما تم وصفه سابقا, هذه الآثار التي تبقى نسبتها للسيبروفلوكساسين مشكوكا فيها بشدة.

REFERENCES

- 1 - Aujard Y. Infections néonatales (I). Encycl Méd Chir. Pédiatrie, 4002-R-90, 2001, 16p.
- 2 - Bryskier A. Fluoroquinolones (II) Usage en thérapeutique et tolérance. Encycl Méd Chir. 8-004-B-11. 1999.
- 3 - Oliphant C, Green G. Quinolones: A comprehensive review. American family physician. Vol: 65, N° 3. 2002 ;65:455-64.
- 4 -Soussy CJ. Quinolones et fluoroquinolones dans l'univers bactérien. Méd. Mal. Infect. 2001; 31. Suppl.5: 626-31.
- 5 - Thomas Cross J. Fluoroquinolones. Seminars in Pediatric Infectious Diseases, Vol: 12, No 3, 2001: 211-223.
- 6 - Blondeau J. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. Survey of ophthalmology. Vol 49 • SUP 2• 2004.
- 7 - Appelbaum P.C. Hunter P.A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. International journal of antimicrobial agents 16 (2000) 5-15.
- 8 - Sárközy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. Vet. Med. – Czech, 46, 2001 (9-10): 257-274.
- 9 - Saravana kumara N, Dhivyab D, Vijayakumar B. A focus on quinolones and its medical importance. Intl J Novel Tr Pharm Sci. Vol 1. N°1. Oct 2011.
- 10 - Tilloston G S. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. J. Med. Microbiol. Vol. 44 (1996), 320-324.
- 11 - King DE, Malone R, Lilley SH. New classification and update on the quinolone antibiotics. American family physician 2000. 61 (9): 2741-8.

- 12 - Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action. *Current opinion in microbiology* 1999, 2:504–508.
- 13 - Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology* 8, 423–435. Juin 2010.
- 14 - Faure S. Les quinolones et fluoroquinolones. *Actualités pharmaceutiques* - n°480. Décembre 2008. (49-53).
- 15 - Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. Quinolones: recent structural and clinical developments. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2005) 3: 123–136.
- 16 - Strahilevitz J, Jacoby G, Hooper D, Robicsek A. Plasmid-Mediated Quinolone Resistance: a Multifaceted Threat. *Clinical microbiology reviews*. (2009) Vol. 22, No. 4, p. 664–689.
- 17 - Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-Quinolones. *microbiology and molecular biology reviews*. Sept 1997, p. 377–392. Vol. 61, No. 3.
- 18 - Garraffo R. Pharmacodynamie des nouvelles fluoroquinolones. *Méd. Mal. Infect.* 2001 ; 31 Suppl 5 : 642–7.
- 19 - Larouche G. Les quinolones : des années soixante à aujourd’hui. *Pharmactuel*. Vol. 34 No. 2 Mars/Avril 2001
- 20 - Ambrose P.G, Owens R.C. New antibiotics in pulmonary and critical care medicine. *Semin Respir. Crit. Care Med.* 2000;21(1).
- 21 - Hooper D.C. Clinical applications of quinolones. *Biochimica et biophysica acta*. 1400 (1998) 45–61.
- 22 - Gilbert D & al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010. 40ème édition.
- 23 - Chastagner M, Gault M, Coudène JP, Desmerie C. Respect des contre-indications à la prescription de quinolones en médecine ambulatoire. *Revue médicale de l’assurance maladie* n° 1 / janvier-mars 2000.

- 24 - Falagas M, Rafailidis P, Rosmarakis E. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 29 (2007) 374-379.
- 25 - Andersson M, MacGowan AP. Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, Suppl. S1, 1-11.
- 26 - Patterson D. Quinolone Toxicity: Methods of Assessment. *The American Journal of Medicine*. Vol: 91 (suppl 6A). 1991.
- 27 - Saint F, Salomon L, Cicco A, de la Taille A, Chopin D, Abbou C.C. Les tendinopathies liées aux fluoroquinolones : les sujets à risque, les mécanismes physiopathologiques incriminés, la prise en charge thérapeutique. *Progrès en Urologie* (2001), 11, 1331-1334.
- 28 - Ramarovavy G, Imbert P, Razaiarinoro J, Langue J, Rasolofoharinoro B, Gerbay A, Randriambelomanana A. Hypertension intracrânienne bénigne chez un nourrisson traité par fluoroquinolones à Madagascar. *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 1526-1528.
- 29 - Iba Ba J, Nzenze J.R, Nkoghe D. Quinolones et thrombopénie : Revue des cas rapportés de la littérature. *Louvain medical*. 2006; 125, 8: 314-318.
- 30 - Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 537-46.
- 31 - Stahlmann R. Clinical and toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology letters*. 127 (2002) 269-277.
- 32 - Hall M, Finnoff J, Smith J. Musculoskeletal complications of fluoroquinolones: guidelines and precautions for usage in the athletic population. *Physical medicine and rehabilitation*. Vol. 3, 132-142, 2011.

33 - Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham F. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:402-8.

34 - Mitchell R, Cranswick N. What is the evidence of safety of quinolone use in children? *International Child Health Review Collaboration**. septembre 2008. www.ichrc.org

(*organisme à but non lucratif qui performe des revues de littérature servant de base pour les recommandations de l'OMS)

35 - Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *International Journal of Antimicrobial Agents* 33 (2009) 194-200.

36 - Forsythe C T, Ernst M E . Do fluoroquinolones commonly cause arthropathy in children? *JCMU* novembre 2007; 9 (6) :459-62.

37 - Schaad UB. Utilisation des quilaolones chez l'enfant et risque articulaire. *Arch. Pédiatr.* 1996;3:183-184.

38 - Pariente-Khayat A, Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Bréart G, Gendrel D, Aujard Y, Olive G, Pons G. Enquête rétrospective sur l'utilisation des fluoroquinolones en pédiatrie. *Arch Pédiatr.* 1998 ; 5 : 484-8.

39 - Gendrel D. Les fluoroquinolones chez l'enfant. *Med Trop* 2002; 62 : 185-192.

40 - Gendrel D, Aujard Y. les quinolones en pédiatrie. *Arch. Pédiatr.*(1995) 2. 409-411.

41 - Rodrigue J. L'utilisation des quinolones en pédiatrie : États des faits actuels. *CHU Quebec - CIM - Vol 3, N:6 - 2004.*

42 - Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *BMJ- Arch Dis Child* (2011). doi:10.1136/2 of 7 adc.2010.208843.

43 - Gendrel D, Moulin f, Sauvé-Martin H, Raymond J. Les fluoroquinolones en pédiatrie. Méd Mal Infect. 2001 ; 31 : 105-14. 2001.

44 - Hernandez R , Edgerton L , Flake D. Is there much risk in using fluoroquinolones in children? Journal of family practice - Vol 57, N:8 - 2008.

45 - Bertino J, Fish D. The Safety Profile of the Fluoroquinolones. Clinical therapeutics. Vol.22, N 7, 2000.

46 - Langley J. The place of quinolones in paediatric anti-infective therapy. Paediatr Child Health (2001). Vol 6 No 6 :322-24.

47 - DUNETON P. Utilisation exceptionnelle de la ciprofloxacine et de l'ofloxacine en pédiatrie. AFSSAPS 2000.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-exceptionnelle-de-la-ciprofloxacine-et-de-l-ofloxacine-en-pediatrie>

(*Les lettres de l'AFSSAPS sont envoyées par courrier postal et publiées sur l'adresse électronique de l'organisme)

48 - AAP Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. Pediatrics 2006; 118:1287-92.

49 - OMS 2008. Soins hospitaliers pédiatriques : prise en charge des affections courantes dans les petits hôpitaux (pages : 337 et 385). Bibliothèque de l'OMS.

50 - Bouskraoui M, Abid A. Pharmacocinétique et pratiques de l'administration des antibiotiques chez le nouveau-né. J Pédiatr Pueiculture. 1998 ; 11 : 485-9.

51 - Noya FJD. Antibiotic usage in neonates. Seminars in Pediatric Infectious Diseases, Vol 9, No 4 (1998) 322-329.

52 - Kaguelidou F, Turner M.A, Choonara I, Jacqz-Aigrain Y. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. The pediatric infectious disease journal - Février 2011- Vol 30, N: 2.

- 53 - Chaudhari S, Suryawanshi P, Ambardekar S, Chinchwadkar M, Kinare A. Safety profile of ciprofloxacin used for neonatal septicemia. *Indian Pediatr.* 2004; 41(12):1246-51.
- 54 - Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P, Agakidis C, Nikolaidis N, Sarafidis K, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(4):346-9.
- 55 - Nejari N, Benomar S, Lahbabi M.S. Les infections nosocomiales en réanimation néonatale et pédiatrique : Intérêt de la ciprofloxacine. *Arch Pédiatr.* 2000 ; 7 : 1268-73.
- 56 - Lahbabi M.S, Benomar S, Squalli M. Utilisation de la ciprofloxacine dans le traitement des infections nosocomiales en réanimation néonatale. *Méd Mal Infect.* 1996 ; 26 : 787-92.
- 57 - Bannon MJ, Stutchfield PR, Weindling AM, Damjanovic V. Ciprofloxacin in neonatal *Enterobacter cloacae* septicaemia. *BMJ. Archives of Disease in Childhood,* (1989), 64:1988-91.
- 58 - Aggarwal P, Dutta S, Garg SK, Narang A. Multiple Dose Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Preterm Babies. *Indian Pediatrics* 2004; 41:1001-1007.
- 59 - Dutta S, Chowdhary G, Kumar P, Mukhopadhyay K, Narang A. Ciprofloxacin Administration to Very Low Birth Weight Babies has no Effect on Linear Growth in Infancy. Oxford University Press doi:10.1093/tropej/fmi070. d'après : *Journal of Tropical Pediatrics* (2005) Vol. 52, No. 2. 103-06.

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation : quinolones en néonatalogie

Identité:

NE:

Nom: Prénom: Sexe: M/F Origine: U/R

Age gestationnel: SA Date d'accouchement: .. /../..

Date d'admission: .. /../.. Age Chronologique à l'admission:../../..

Niveau socio-économique : bas - moyen - haut

Transféré de : Transfert médicalisé :

Antécédents maternels:

Consanguinité : oui/non Age maternel: Geste: Parité:

Pathologie maternelle: DDR : Anamnèse infectieuse:+/-

Suivi de grossesse : oui/non Echographie anténatale:

Sérologies: +/- Corticothérapie anténatale: type: cure:

Autres médicaments:

Accouchement: lieu: date: heure:

Durée du travail: surveillance:

Rupture des membranes: température: Aspect du L A:

Présentation: Voie d'accouchement: Indications :

Naissance:

Poids : Périmètre crânien : Taille :

Apgar : 1min : 5 min : 10 min :

Cri :

Adaptation néonatale: Réanimation néonatale:

Examen à l'admission

Poids: Taille: Température: SaO2:

FC: FR: Temps de recoloration:

Cyanose:

Apnées:

Pauses respiratoires:

Ictère

- Ex pleuro pulmonaire:

Aspect du thorax:

Score de Silverman:

Crépitants:

Ronchus:

Sibilants:

Ronflants:

- Ex cardio-vasculaire:

Pouls fémoraux:

Souffle:

Irrégularité du rythme:

Autres:

- Ex neurologique:

Conscience:

Tonus:

Reflex archaïques:

aspect du crâne:

Autres:

- Ex abdominal:

Distension abdominale:

Epreuve à la sonde:

Hépatomégalie:

Splénomégalie:

Autres:

- Signes de traumatisme obstétrical:

Fracture de la clavicule:

Paralysie obstétricale du plexus brachiale:

Autres:

- bilan malformatif :

Fente labio-palatine

Atrésie des choanes

Atrésie de l'œsophage

Imperforation anale

LCH

- autres :

Examen complémentaires

Biologiques

- CRP :

- Bactériologie :
 - Hémoculture :
 - PI :
 - ECBU :
- NFS :
 - Globules blanc :
 - Plaquettes :
 - Hémoglobine :

Radiologiques :

Rx Thoraco-abdominale:

Initiale:

Contrôle:

TDM :

Echographie:

Autres:

Diagnostic bactériologique

- Premier examen :
 - Date :
 - Germe :
 - Localisation :
 - Sensibilité :
- deuxième examen :
 - Date :
 - Germe :
 - Localisation :
 - Sensibilité :
- Troisième examen :
 - Date :
 - Germe :
 - Localisation :
 - Sensibilité :

- Photosensibilité :
- Ictère :
- Tuméfaction articulaire :
- Limitation de mouvements articulaire :
- Périmètre crânien augmente :
- Troubles de la conscience :
- Convulsions (en dehors des convulsions imputables a une autre cause) :
- Syndrome hémorragique :
- Biologiques :
 - Cytolyse hépatique (transaminases) :
 - Insuffisance rénale (cl créatinin) :
 - Choléstase (gamaGT et bilirubine) :
 - Anémie hémolytique (hémoglobine) :
 - Thrombopénie (plaquettes) :
 - Acidose (réserves alcalines) :

Premier contrôle

- Délai après arrêt du traitement par les quinolones
- Cliniques :
 - Ictère :
 - Arthrite :
 - Arthralgies :
 - HTIC :
 - Syndrome hémorragique :
- Biologiques :
 - Cytolyse hépatique (transaminases) :
 - Insuffisance rénale (cl créatinine) :
 - Cholestase (gamaGT et bilirubine) :
 - Anémie hémolytique (hémoglobine) :
 - Thrombopénie (plaquettes) :

ANNEXE 2 :

Fiche de pharmacovigilance d'une boîte de
ciprofloxacine

CIPROXINE® (BAYER) VII C

Dénomination: CIPROXINE® IV 200 mg/100 ml
CIPROXINE® IV FLEXIBAG 400 mg/200 ml au Glucose 5%
CIPROXINE® 250
CIPROXINE® 500

Titulaire d'enregistrement: Bayer s.a., avenue Louise 143, B - 1050 Bruxelles.

Fabricant: Bayer AG, Leverkusen - Allemagne.

Composition:

1 flacon de 100 ml de solution de perfusion Ciproxine contient Ciprofloxacine 0,2 g — Acid. lactic. — Natrii chlorid. — Acid. hydrochloric. — Aqua ad inject.

1 flexibag de 200 ml de solution de perfusion Ciproxine contient ciprofloxacine 0,4 g dans une solution à — 5 % de Glucos. monohydr. — Acid. lactic. — Acid. hydrochloric. — Aqua ad inject.

1 comprimé de Ciproxine 250/500 contient respectivement 250/500 mg de ciprofloxacine — Cellul. microcristallin. — Mayd. amyl. — Crospovidon. — Silic. dioxid. colloïd. — Magnes. stearas. — Hydroxypropyl Methylcellul. 2910 — Macrogol. 4000 — Titan. dioxid. E 171.

Formes, voies d'administration et conditionnements:

Pour administration intraveineuse.

Boîte de 1 flacon de 100 ml de solution de perfusion Ciproxine.

Boîte de 1 flexibag de 200 ml de solution de perfusion Ciproxine au Glucose 5%.

Pour administration orale.

Boîtes de 20 comprimés Ciproxine à 500 mg. Boîte de 10 comprimés Ciproxine à 250 mg.

Emballages cliniques: 120 comprimés de Ciproxine à 500 mg en unit-dose.

Propriétés: La Ciproxine est un antibiotique à large spectre du groupe des quinolones, aussi appelées inhibiteurs de l'ADN-gyrase. En tant qu'inhibiteur de l'ADN-gyrase, la Ciproxine empêche que l'information nécessaire pour le métabolisme normal de la bactérie, soit lue au niveau du chromosome. Ceci diminue rapidement la capacité de multiplication des bactéries. Sur base de son activité particulière, la Ciproxine ne présente pas de résistance croisée avec d'autres antibiotiques, à l'exception du groupe des quinolones. Grâce à cela, la Ciproxine présente aussi une activité élevée vis-à-vis des bactéries résistantes aux aminosides, pénicillines, céphalosporines, tétracyclines et autres antibiotiques.

La Ciproxine possède une activité bactéricide. Sont généralement considérés sensibles les micro-organismes ayant une CMI ≤ 1 mg/l (suivant la voie d'administration et la dose, comme il apparaît sur les tableaux ci-dessous concernant les valeurs de CMI90 et les concentrations sériques atteintes).

MIC 90 $\leq 0,5$ mg/l	MIC 90 ≤ 1 mg/l	MIC 90 ≤ 2 mg/l	MIC 90 ≤ 4 mg/l	MIC 90 > 4 mg/l
---------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	----------------------

Gramnégatifs

E. coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Edwardsiella, Proteus (Indol pos. + nég.), Morganella, Yersinia, Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Branhamella catarrhalis Neisseria, Moraxella, Flavobact.	Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Brucella, Campylo- bacter, Legionella	Providencia, Acinetobacter alcaligenes	Gardnerella	
--	---	--	-------------	--

Grampositifs

Listeria, Corynebact.	Staphylo- coccus	Strepto- coccus	Strepto- coccus	Strepto- coccus
--------------------------	---------------------	--------------------	--------------------	--------------------

y compris JK	pyogenes, agalactiae, faecalis	pneumoniae	faecium
Anaérobies			
Veillonella		Peptococcus	Bactéroïdes, Fusobact., Peptostrepto- coccus, Clostridium, Eubacterium, Actinomyces
Autres			
	Mycoplasma	Chlamydia, Mycobact. tuberculosis	Ureaplasma, Mycobact. spp Nocardia

La Ciproxine peut atteindre des concentrations plus fortes dans certains liquides et tissus du corps que dans le sérum. Les tableaux ci-dessous donnent un aperçu des concentrations sériques (mg/l) après administration orale de comprimés de Ciproxine et après une perfusion I.V. (temps à partir du début de la perfusion exprimé en heures).

Dose	Temps après admin.	30'	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
250 mg p.o.		0,9	1,3	0,9	0,5	0,3	0,2
500 mg p.o.		1,7	2,5	2,0	1,3	0,6	0,4
750 mg p.o.		2,9	3,5	2,9	1,7	0,8	0,5

Temps (h)	0,50	0,75	1,00	1,50	2,50	4,50	8,50	12,50
100 mg i.v. (inf. sur 30 min)	1,8	0,80	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,04
200 mg i.v. (inf. sur 30 min)	3,4	1,40	1,00	0,70	0,50	0,30	0,10	0,10
400 mg i.v. (inf. sur 60 min)	3,2	3,50	3,90	1,80	1,20	0,70	0,40	0,20

La ciprofloxacine pénètre dans le liquide céphalo-rachidien et y atteint des concentrations plus fortes chez les patients ayant une inflammation des méninges que chez ceux dont les méninges sont intactes.

De temps à autre, une émergence de résistance a été constatée et ceci surtout du fait de germes à sensibilité initiale modérée (p. ex. *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*).

Perfusion de Ciproxine.

Après une perfusion intraveineuse, 61,5 % de la substance active est excrétée inchangée dans les urines et 15,2 % dans les selles. Plus de 90 % de l'excrétion s'effectue dans les 24 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'administration IV en 2 fois par jour et en 3 fois par jour n'a pas été indicative d'une accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.

Données supplémentaires: — temps de demi-vie d'élimination sérique: 4 h (3 - 5 h); — volume de distribution (à l'état d'équilibre): 2,8 l/kg; — clairance rénale: env. 5 ml/min/kg; — liaison protéique: env. 30 %.

La combinaison in-vitro de la Ciproxine et d'autres substances antibactériennes provoque dans la plupart des cas des effets additifs ou indifférents et n'induit que relativement rarement des effets synergiques.

Ciproxine orale.

La biodisponibilité absolue est de 70 - 80 %. Les taux sanguins maximaux sont déjà atteints 60 à 90 minutes après administration orale.

Après ingestion, 45 - 50 % de la substance active est excrétée inchangée dans les urines et 25 % dans les selles.

En général, il suffit de prendre les comprimés de Ciproxine 2 fois par jour, matin et soir.

Pharmacocinétique chez le patient mucoviscideux pédiatrique.

Les résultats des études pharmacocinétiques chez le patient mucoviscideux pédiatrique ont démontré que des dosages de 20 mg/kg deux fois par jour en oral et de 10 mg/kg trois fois par jour en I.V. étaient à préconiser dans le but d'atteindre des courbes "taux plasmatique/temps" comparables à celles obtenues pour une population adulte aux schémas posologiques standards.

Indications:

La Ciproxine est indiquée dans le traitement d'infections provoquées par des germes sensibles à la ciprofloxacine: — Infections des voies respiratoires: à l'exception des infections pneumococciques(*), lors de suppurations bronchiques d'origine bactérienne, notamment quand un bacille Gram-négatif est suspecté chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagique, sujet de plus de 65 ans, immunodéprimé), chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives d'origine bactérienne, chez les patients atteints de mucoviscidose. *En général*, la Ciproxine n'est pas indiquée, lorsque *S. pneumoniae*(*) est suspecté comme agent causal. La Ciproxine peut toutefois être indiquée en cas de pneumonies à *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Branhamella*, *Legionella*, *Staphylocoque*. (*) Voir "Précautions particulières". Ciproxine est également indiquée en cas d'exacerbations pulmonaires aiguës de mucoviscidose accompagnées d'infections à *P. aeruginosa* chez le patient pédiatrique entre 5 et 17 ans. — Infections oto-rhinologiques (par ex. infections de l'oreille moyenne et sinusites, en particulier celles à germes Gram-négatifs y compris à *Pseudomonas* ou à *Staphylocoques*). — Infections bucco-dento-maxillaires. — Infections rénales et/ou des voies urinaires. — Infections des organes sexuels, gonorrhée incluse. — infections gastro-intestinales. — Infections des voies biliaires. — Infections de plaies et des tissus mous. — Infections osseuses et articulaires. — Infections gynéco-obstétricales. — Septicémies. — Péritonites (une infection anaérobie doit être traitée par un autre agent antibactérien de type métronidazole). — Infections oculaires (la Ciproxine n'est pas indiquée en cas de panophtalmie). — Infections ou risque menaçant d'infection (prophylaxie) chez des malades présentant une résistance affaiblie (p. ex. sous traitement immunosuppresseur ou en état de neutropénie).

La forme orale de Ciproxine est également utilisée pour la décontamination intestinale sélective chez les malades traités par des immunosuppresseurs.

Dans les infections particulièrement sévères ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex. poussées infectieuses récidivantes chez des patients atteints de mucoviscidose, infections abdominales sévères, septicémies, ostéomyélite, prothèses articulaires infectées, otites malignes chroniques) et en présence de germes modérément sensibles, il est préconisé de commencer le traitement par Ciproxine, par voie parentérale. Un traitement de relais par voie orale (comprimés de Ciproxine) est possible.

Posologie et mode d'emploi:

Perfusion de Ciproxine.

Les posologies suivantes sont recommandées chez l'adulte (c.-à-d. à partir de 18 ans):

Cystite aiguë banale non-compiquée	2 x 100 mg/jour
Infections hautes et compliquées des voies urinaires	2 x 200 mg/jour
Infections des voies respiratoires p.ex. bronchite bactérienne	2 x 200 mg/j, jusque 2 x 400 mg /jour
Autres infections (voir "Indications")	2 x 200 mg/j, jusque 2 x 400 mg/jour.

Si les patients souffrant de gonorrhée aiguë ou les femmes présentant une cystite aiguë non-compiquée ne sont pas en état de prendre des comprimés, le traitement avec la forme intraveineuse de Ciproxine est possible. Dans ces cas, une perfusion unique de 100 mg de Ciproxine peut être administrée.

Pour la posologie I.V. chez le patient mucoviscideux pédiatrique: voir fin de ce chapitre.

Mode d'emploi.

La méthode d'administration recommandée est la perfusion I.V. étalée sur 60 minutes. Une perfusion lente dans une grosse veine minimisera les inconvénients pour le patient et réduira le risque d'irritation.

La solution de perfusion Ciproxine (flacon) peut être perfusée directement ou après l'addition préalable d'autres solutions compatibles.

Le traitement initial par voie I.V. peut être relayé, au bout de quelques jours, par un traitement oral.

Ciproxine orale.

Les posologies suivantes sont recommandées chez l'adulte (c.-à-d. à partir de 18 ans):

Cystite aiguë banale non-compiquée	2 x 125 mg/jour
Infections hautes et compliquées des voies urinaires	2 x 250 mg/jour
Infections des voies respiratoires p.ex. bronchite bactérienne	2 x 250 mg jusque 2 x 500 mg/jour

Autres infections (voir "Indications")

2 x 500 mg/jour.

En cas d'une cystite aiguë non-compiquée chez la femme, une seule dose orale de 250 mg suffit; c'est à dire 1 comprimé à 250 mg. En cas de gonorrhée aiguë également, il suffit de prendre une seule dose de 250 mg. Il faut mentionner que l'expérience avec les gonocoques producteurs de pénicillinase est encore limitée.

En cas d'infections particulièrement sévères ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex. poussées infectieuses récidivantes chez des patients mucoviscideux, infections abdominales sévères, septicémies, ostéomyélite, prothèses articulaires infectées, otite chronique maligne), en présence de germes modérément sensibles et en particulier lorsque *Pseudomonas*, *Staphylocoque* ou *Streptocoque* sont présents, une thérapie parentérale initiale à raison de 3 x 400 mg de Ciproxine I.V. par jour est indiquée. Ce traitement peut être relayé par un traitement oral (comprimés) à raison de Ciproxine 2 x 750 mg/jour.

Si le patient n'est pas en état de prendre des comprimés, il est également possible de commencer le traitement par la forme intraveineuse de Ciproxine. Pour la posologie orale chez le patient mucoviscideux pédiatrique: voir fin de ce chapitre.

Mode d'emploi.

Les comprimés doivent être pris sans les croquer, avec un peu de liquide et indépendamment des repas. La prise à jeun des comprimés accélère la résorption du principe actif.

Chez le patient âgé la dose sera ajustée au plus bas, tenant compte de la gravité de son état et de sa clairance de créatinine.

Posologie en cas de fonctions rénale ou hépatique déficientes.

1.) Fonction rénale déficiente:

1.1.) Clairance de créatinine entre 31 et 60 ml/min/1,73 m² ou créatinine sérique entre 1,4 et 1,9 mg/100 ml: dose journalière maximum en oral = 1000 mg; dose journalière maximum en I.V. = 800 mg.

1.2.) Clairance de créatinine \leq 30 ml/min./1,73 m² ou créatinine sérique \geq 2,0 mg/100 ml: dose journalière maximum en oral = 500 mg; dose journalière maximum en I.V. = 400 mg.

2.) Fonction rénale déficiente + hémodialyse: Posologie comme au point 1.2., les jours de dialyse après la dialyse.

3.) Fonction hépatique déficiente: Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

4.) Fonctions rénale et hépatique déficientes: Ajustement de la dose comme au points 1.1. et 1.2.

Durée du traitement.

La durée du traitement est fonction de la sévérité de l'infection et de son évolution clinique et bactériologique. Elle s'étale en moyenne sur une période de 5 à 10 jours pour les infections aiguës. En principe, le traitement doit être poursuivi au moins pendant 3 jours après la disparition de la fièvre et des symptômes cliniques. Pour les infections banales des voies urinaires, un traitement de 3 jours peut suffire. En cas de gonorrhée aiguë ou de cystite aiguë non-compiquée chez la femme, une dose orale unique (sous forme d'un comprimé) de 250 mg peut être suffisante.

Posologie chez le patient mucoviscideux pédiatrique.

Chez le patient mucoviscideux pédiatrique (âge 5 - 17 ans) présentant une exacerbation pulmonaire aiguë, des doses orales de 20 mg/kg deux fois par jour (dose journalière maximum 1.500 mg) ou des doses i.v. de 10 mg/kg toutes les 8 h. (dose journalière maximum 1.200 mg) sont préconisées. La perfusion est à étaler sur 60 minutes.

Une thérapie séquentielle est également possible, c.-à-d. débiter en i.v. par des doses de 10 mg/kg toutes les 8 h. (dose journalière maximum 1.200 mg), relais en oral à raison de doses de 20 mg/kg deux fois par jour (dose journalière maximum 1.500 mg). La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

La posologie chez l'enfant présentant une fonction rénale ou hépatique déficiente n'a pas été investiguée.

Contre-indications: La Ciproxine ne doit pas être administrée en cas d'hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à d'autres agents antibactériens de la famille des quinolones.

La Ciproxine ne doit pas être administrée aux femmes enceintes durant toute la période de leur grossesse, ni aux femmes qui allaitent, étant donné que l'on ne dispose pas de données concernant son innocuité chez ces personnes. L'expérimentation animale n'a pas révélé d'effet tératogène.

Effets indésirables: En règle générale, lors d'un traitement par Ciproxine, les effets indésirables sont rares.

Ont été observés occasionnellement:

Des troubles gastro-intestinaux: nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulences, anorexie.

Une diarrhée sévère et persistante se manifestant pendant ou après le traitement, peut indiquer un trouble intestinal sévère latent (colite pseudo-membraneuse), qui exige un traitement immédiat. Dans ces cas, le traitement par Ciproxine doit être interrompu et un traitement approprié est à instaurer (p. ex. 4 x 250 mg vancomycine/jour p.o.). Les préparations antipéristaltiques sont contre-indiquées.

Troubles du système nerveux: vertiges, maux de tête, fatigue, agitation, tremblements; très rares: insomnie, paralgie périphérique, transpiration, instabilité à la marche, convulsions, augmentation de la pression intracrânienne, anxiété, cauchemars, confusion, dépression, hallucinations, dans des cas isolés des réactions psychotiques (évoluant même vers un comportement autodestructeur), troubles du sens gustatif et olfactif, troubles de la vision (p. ex. diplopie, changements légers dans la perception des couleurs).

Ces réactions se manifestent dans certains cas après la première administration. Dans ces cas il faut immédiatement mettre fin au traitement par Ciproxine.

Réactions d'hypersensibilité: dans certains cas ces réactions apparaissent dès la première administration de Ciproxine: le traitement par Ciproxine doit être suspendu immédiatement.

Réactions cutanées comme éruption passagère (rash); prurit, fièvre médicamenteuse, photosensibilité.

Très rares: — Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (p.ex. oedèmes du visage, oedèmes vasculaires et du larynx; dyspnée et même choc mettant en jeu le pronostic vital), dans certains cas, dès la première administration. Dans ce cas, il convient de mettre immédiatement fin au traitement par Ciproxine: un traitement médical (p.ex. mesures thérapeutiques en cas de choc) sera nécessaire. — Pétéchies, phlyctènes hémorragiques, petites papules avec incrustations comme manifestation d'implications vasculaires (vasculite), érythème noueux, érythème exsudatif multiforme (mineur), syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. — Néphrite interstitielle, hépatite, nécrose hépatocytaire pouvant évoluer dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital.

Réactions cardio-vasculaires: tachycardie; très rares: bouffées de chaleur, migraine, syncope.

Autres: douleurs et enflure articulaires; très rares: sensation générale de faiblesse, douleurs musculaires, téno-synovite, photosensibilité, limitation passagère de la fonction rénale allant jusqu'à une insuffisance rénale transitoire, acouphène, diminution passagère de l'ouïe surtout pour ce qui concerne les sons aigus; infections à *Candida* de la gorge et du vagin.

Comme avec d'autres fluoroquinolones, des cas de *tendinite* ont été rapportés. Au niveau du tendon d'Achille, une rupture du tendon peut constituer une complication sévère.

Réactions hématologiques: éosinophilie, leucocytopenie, granulocytopenie, anémie, thrombocytopenie; très rares: leucocytose, thrombocytose, anémie hémolytique, taux de prothrombine modifié.

Réactions locales (Ciproxine IV): la perfusion I.V. est à réaliser lentement sur une période de 60 min. Des réactions locales à l'endroit de la perfusion ont été rapportées: elles se présentent plus fréquemment, si la durée de la perfusion est de 30 min. ou y est inférieure ou si de petites veines de la main sont utilisées. Les réactions cutanées locales régressent rapidement à l'arrêt de la perfusion. Des administrations intraveineuses ultérieures ne sont pas contre-indiquées, à moins que les réactions ne se renouvellent ou s'aggravent.

Influence sur les valeurs de laboratoire/sédiment urinaire: élévation transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines ou ictere cholestatique, surtout chez les patients à lésion hépatique préexistante; augmentation transitoire de l'urée, de la créatinine ou de la bilirubine sériques; dans des cas isolés: hyperglycémie, cristallurie (risque: lorsque le pH urinaire est neutre ou alcalin) et hématurie.

Précautions particulières: Comme avec d'autres médicaments de la même classe, des arthropathies dans les articulations porteuses de poids ont été observées, sous ciprofloxacine, chez l'animal immature. Une analyse des données de sécurité disponibles relatives à l'emploi de la ciprofloxacine chez les patients en dessous de 18 ans, dont la majorité étaient atteints de mucoviscidose, n'a pas montré d'évidence d'atteinte du cartilage articulaire ou de détérioration articulaire dues à la ciprofloxacine.

Les données cliniques et pharmacocinétiques disponibles à l'heure actuelle appuient l'utilisation de la ciprofloxacine en pédiatrie dans le traitement des

exacerbations pulmonaires aiguës accompagnées d'infections à *P. aeruginosa* chez le patient mucoviscideux.

Néanmoins l'emploi de la ciprofloxacine dans d'autres infections chez le patient pédiatrique n'est pas préconisé, à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne soit mis favorablement en balance face aux risques éventuels.

Les streptocoques et pneumocoques n'étant qu'inconstamment sensibles à la ciprofloxacine, le produit ne doit pas être prescrit en première intention, lorsque ce germe est suspecté.

Lorsque l'on soupçonne un échec thérapeutique pendant le traitement d'une infection par *Pseudomonas aeruginosa* ou par *Staphylocoque doré*, un contrôle microbiologique doit être envisagé afin de déceler l'émergence éventuelle de germes résistants.

L'activité de la ciprofloxacine sur *Mycobacterium tuberculosis* peut négativiser les tests bactériologiques.

Chez les épileptiques et les patients présentant d'autres atteintes du système nerveux central (p.ex. seuil de convulsion diminué, antécédents de convulsions, perfusion cérébrale diminuée, lésions cérébrales ou accident cérébro-vasculaire), l'emploi de la Ciproxine ne se justifie qu'après une évaluation minutieuse des risques et avantages de son administration, en raison d'effets secondaires possibles au niveau du système nerveux central, chez ces patients.

Etant donné que l'achillotendinite peut occasionner une rupture du tendon, il est nécessaire d'arrêter l'administration du médicament au moindre symptôme de tendinite, lors d'un traitement par Ciproxine, et d'instaurer un traitement adéquat.

Comme avec d'autres fluoroquinolones, il est recommandé d'éviter une exposition prolongée au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels pendant un traitement par ciprofloxacine.

Chez le patient mucoviscideux pédiatrique, la ciprofloxacine a occasionné, dans de rares cas, des réactions de photosensibilité. C'est pourquoi, il est recommandé que ces patients évitent de s'exposer longtemps au soleil durant le traitement par Ciproxine. Si cela est toutefois inévitable, il y aurait lieu de recommander au patient d'utiliser une crème solaire.

Incompatibilités: La solution de perfusion Ciproxine est compatible avec les solutés suivants: sérum physiologique, solution de Ringer et lactate de Ringer, solution de glucose à 5 et à 10 %, solution de fructose à 10 %, ainsi qu'avec une solution de glucose à 5 % associée à un soluté de NaCl à 0,225 % ou à 0,45 %.

A moins que la compatibilité avec d'autres solutés de perfusion/médicaments n'ait été confirmée, la solution de perfusion Ciproxine doit toujours être administrée séparément. Les signes évidents d'incompatibilité sont p.ex. la formation d'un précipité, l'opacification et la décoloration.

Une incompatibilité se présente avec tous les solutés de perfusion/médicaments physico-chimiquement instables au pH de la solution de perfusion Ciproxine (p.ex. pénicillines, solutions d'héparine) et en particulier avec les solutions alcalines. Le pH de la solution de perfusion Ciproxine se situe entre 3,9 et 4,5.

Grossesse et lactation: En l'absence de données concernant l'utilisation de la Ciproxine pendant la grossesse et l'allaitement, il convient, pour des raisons de prudence, de ne pas administrer ce médicament pendant cette période.

Interactions: Le fer, le sucralfate ou les antiacides et les médicaments fortement tamponnés (p.ex. anti-rétroviraux) qui contiennent de l'aluminium, du magnésium ou du calcium, diminuent la résorption de la Ciproxine (orale). C'est pourquoi, il y a lieu de prendre les comprimés Ciproxine à distance: 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration de ces préparations. Une concentration élevée de magnésium antagonise l'effet de la Ciproxine.

L'administration concomitante de Ciproxine et de théophylline peut causer une augmentation indésirable du taux plasmatique de théophylline. Lorsque l'on désire quand-même associer la Ciproxine et la théophylline, il convient de vérifier très régulièrement le taux plasmatique de théophylline.

L'administration concomitante de Ciproxine et de caféine prolonge le temps de demi-vie d'élimination de la caféine. Ceci n'a cependant pas de conséquences cliniques significatives pour le patient.

Des expérimentations animales ont démontré que l'association de très fortes doses de quinolones (inhibiteurs de l'ADN-gyrase) et de quelques antiphlogistiques non-stéroïdiens (mais pas l'acide acétylsalicylique) peut occasionner des convulsions.

Lors de l'administration concomitante de Ciproxine et de cyclosporine, une élévation transitoire de la créatinine sérique a été constatée. C'est pourquoi, une surveillance rigoureuse (2 x par semaine) de la créatinine sérique s'impose chez ces patients.

L'administration concomitante de Ciproxine et de warfarine peut potentialiser l'action de la warfarine.

Dans certains cas, l'administration concomitante de Ciproxine et de glibenclamide peut potentialiser l'action du glibenclamide (hypoglycémie).

Probenécide influence la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de Ciproxine augmente les taux plasmatiques de ciprofloxacine.

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine, ce qui engendre une réduction du t_{max} (temps requis pour atteindre les taux plasmatiques maximaux) de ciprofloxacine. Un effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a pas été observé.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines: Même en suivant à la lettre les directives d'administration de la Ciproxine, les réactions d'un individu peuvent subir de telles altérations, que la conduite d'un véhicule ou le maniement d'une machine s'en trouvent compromis. Ceci vaut particulièrement lors d'absorption concomitante d'alcool.

Surdosage: Une néphrotoxicité réversible a été rapportée dans certains cas de surdosages oraux aigus et massifs. Outre les mesures d'urgences de routine, une surveillance étroite de la fonction rénale et l'administration d'antiacides qui contiennent du magnésium ou du calcium, sont préconisées, cette seconde mesure afin de réduire la résorption de ciprofloxacine. Une petite quantité de ciprofloxacine seulement (< 10 %) est éliminée par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Stabilité et Conservation:

Perfusion de Ciproxine.

Considérations générales

Après dilution de la solution de perfusion Ciproxine dans un soluté compatible, la solution de Ciproxine peut être conservée au moins pendant 28 jours à température ambiante ou au frigo (0,5 - 1,0 mg Ciproxine/ml). En raison de la possibilité de contamination bactérienne, il convient d'utiliser cette solution dans les plus brefs délais. Pour un pH se situant entre 1,2 et 12,2, l'activité de la ciprofloxacine reste inchangée.

La Ciproxine est sensible à la lumière. C'est pourquoi, il y a lieu de n'extraire les flacons de leur emballage, ou de n'enlever l'enveloppe du flexibag, qu'au dernier moment. Lors d'exposition à la lumière du jour, l'efficacité complète est garantie pendant au moins 3 jours.

Concernant spécifiquement les flacons de perfusion 100 ml.

Un dépôt peut se former, lorsque les flacons de perfusion Ciproxine sont conservés sous réfrigération; il se dissout à nouveau à température ambiante. C'est pourquoi, il est recommandé de ne pas entreposer la solution de perfusion Ciproxine au réfrigérateur.

Concernant spécifiquement les flexibags 200 ml.

A conserver à une température de 15 à 25° C. Protéger de la lumière et d'une chaleur excessive. Ne pas congeler.

Un dépôt peut se former, lorsque les flexibags Ciproxine sont conservés sous réfrigération; il se dissout à nouveau à température ambiante. C'est pourquoi, il est recommandé de ne pas entreposer les flexibags Ciproxine au réfrigérateur.

Comprimés de Ciproxine.

Il n'y a pas de règles spécifiques pour la conservation. La conservation dans un endroit sec et frais ne nuit pas.

La date de péremption est mentionnée sur l'emballage comme suit: EX: mois - année. La date de péremption correspond toujours au premier jour du mois indiqué. Ces produits ne doivent plus être administrés après la date de péremption.

A conserver hors de portée des enfants.

Délivrance: Sur prescription médicale.

Dernière mise à jour de la notice: 10.01.2000.

Prix: 1 flac. 200 mg sol. i.v.: 1.155 F. (Bh) (Ahf) / 1 flexibag 400 mg sol. i.v.: 1.750 (Bh)(Ahf) / 10 compr. 250 mg: 789 F. (B) / 20 compr. 500 mg: 1.885 F. (B) / 120 compr. 500 mg unit-dose: emb. clin. (Bh).

R/