

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

norfloxacin

NORFLOXACINE ZENTIVA
400 mg,

comprimé pelliculé

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023

- Antibiotique (fluoroquinolone)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « dans la prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C) »

Place dans la stratégie thérapeutique	NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) est une option thérapeutique de référence après avis des sociétés savantes (SPILF, AFEF), pour le traitement prophylactique primaire et secondaire des infections spontanées du liquide d'ascite chez des patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C). Dans cette indication, le schéma thérapeutique recommandé par les sociétés savantes nationales et européennes est une dose orale quotidienne de 400 mg de norfloxacin au long cours^{6,7,12}. La prescription de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) doit tenir compte d'un risque d'émergence de bactéries résistantes notamment en cas de prophylaxie par quinolones avec une longue durée de traitement et chez des patients ayant une immunosuppression importante acquise ou passive (ex. corticothérapie). Par ailleurs, chez les patients hospitalisés, le risque de portage de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) est augmenté par la réalisation d'une antibioprophylaxie préalable par norfloxacin¹⁴.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE uniquement dans la prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C). INSUFFISANT dans les autres situations cliniques couvertes par le libellé de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. Un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu en raison d'un risque d'émergence de résistance en cas de prophylaxie par quinolones avec une longue durée de traitement, notamment chez des patients ayant une immunosuppression importante acquise ou passive (ex. corticothérapie). Par ailleurs, chez les patients hospitalisés, le risque de portage de SARM est augmenté par la réalisation d'une antibioprophylaxie préalable par norfloxacine¹⁴. Aussi, un encadrement strict de la prescription est nécessaire pour garantir l'utilisation restreinte de cette molécule afin de réduire le risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation plus large notamment dans les infections urinaires.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – du besoin médical partiellement couvert dans le traitement préventif de l'infection spontanée du liquide d'ascite et de sa récurrence chez des patients atteints de cirrhose ; – des données bibliographiques disponibles, de faible niveau de preuve, montrant une efficacité de la norfloxacine en prévention de l'ISLA et de sa récurrence en particulier chez les patients atteints cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéines (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C) ; – de son usage bien établi dans les pratiques médicales nationales et internationales ; Mais : – de l'absence d'une démonstration de supériorité de la norfloxacine par rapport aux autres antibiotiques actuellement recommandés (ciprofloxacine, sulfaméthoxazole/triméthoprim) ; – d'un profil de tolérance bien connu par des effets indésirables de type troubles neurologiques et psychiques et des atteintes de l'appareil locomoteur rares mais graves, persistants, invalidants et potentiellement irréversibles ; – du risque d'émergence de bactéries résistantes notamment en cas de traitement de longue durée et chez des patients immunodéprimés ; la Commission de la transparence considère que NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite et de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéines (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C).
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 18 000 patients en prophylaxie primaire et secondaire de l'ISLA.
Recommandations particulières	➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament Au regard des spécificités du produit en matière de tolérance (risque de tendinopathies, d'allongement de l'intervalle QT, d'anévrisme ou de dissection aortique), d'un risque d'émergence de bactéries résistantes notamment en cas de prophylaxie par quinolones avec une longue durée de traitement et chez des patients ayant une immunosuppression importante acquise ou passive (ex. corticothérapie), et afin de garantir l'utilisation restreinte de la spécialité NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine), il est proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de la péritonite bactérienne spontanée à savoir les hépato-gastro-entérologues, les infectiologues, les médecins internistes et les réanimateurs.

Sommaire

1. Contexte	4
1.1 Informations administratives et réglementaires	4
1.2 Historique de l'évaluation	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle ^{11,12}	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Meta-analyse Facciorusso et al. 2019	12
3.2.2 Meta-analyse de Soni et al. 2020	12
3.2.3 Meta-analyse Wang et al. 2019	13
3.2.4 Etude Ginès et al. 1990	13
3.2.5 Etude Soriano et al. 1991	14
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.3.1 Infections gastro-intestinales	19
5.3.2 Autres indications AMM	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.4.1 Prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose	21
5.4.2 Autres infections gastro-intestinales	21
5.4.3 Autres indications AMM	21
5.5 Population cible	21
5.6 Autres recommandations de la Commission	22
6. Annexe	23

1. Contexte

1.1 Informations administratives et réglementaires

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (code ATC) Présentation concernée*	norfloxacine (code ATC : J01MA06) NORFLOXACINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 34009 367 471 0 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ZENTIVA FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « Chez l'adulte, infections gastro-intestinales. » – Périmètre de l'indication concerné par la demande : « La prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite et de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 17 mai 2004 Date des rectificatifs et teneur : 28 février 2022 – Nouvelle indication : « Infections gastro-intestinales »
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	400 mg par jour en une prise. La durée de l'antibioprophylaxie sera adaptée au cas par cas (Pour plus de précision, se référer au RCP).
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une fluoroquinolone.
Mécanisme d'action	La norfloxacine inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique bactérien. Son activité est bactéricide.
Information au niveau international*	Sans objet.
Autres indications de l'AMM	« NORFLOXACINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la norfloxacine avant d'initier le traitement. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. Chez l'adulte – cystites aiguës non compliquées. Dans les cystites aiguës non compliquées, la norfloxacine doit être utilisée uniquement lorsque les

	antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés. – cystites aiguës compliquées. – urétrites et cervicites gonococciques dues à une souche de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensible. – prostatites d'origine bactérienne. – pyélonéphrites aiguës non compliquées. – infections gastro-intestinales. Au cours du traitement d'infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et à <i>Staphylococcus aureus</i>, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 19 avril 2023. • Date d'adoption : 10 mai 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : SPILF (audition) – Expertise externe : Non

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

1.2 Historique de l'évaluation

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités à la suite de l'obtention d'une AMM par procédure nationale le 28 février 2022 dans le traitement des patients adultes atteints d'infections gastro-intestinales.

Pour rappel, la Commission a réévalué la spécialité NOROXINE 400 mg (norfloxacine), comprimé enrobé, spécialité princeps de la NORFLOXACINE ZENTIVA le 18 février 2009¹. Dans cet avis, la Commission avait rendu un avis favorable au remboursement (SMR important) uniquement dans :

- ➔ les cystites aiguës simples en traitement de 2^{ème} intention ou en cas de suspicion d'infection à *S. saprophyticus*, en traitement de 3 jours,
- ➔ les cystites compliquées (dont sont exclues, sauf exception, les infections de l'homme qui doivent être traitées comme des prostatites) en traitement de 2^{ème} intention, ou après antibiogramme en traitement d'au moins 5 jours.

En 2015, les recommandations de la SPILF sur l'antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires ont été actualisées et les quinolones urinaires (norfloxacine, enoxacine et loméfloxacin) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique^{2,3}.

En mars 2016, la Commission a rendu un avis favorable à la radiation de la spécialité NOROXINE (norfloxacine) 400 mg, comprimé enrobé, sur les listes remboursables ville et collectivités, à la demande du laboratoire MSD.

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à la spécialité NOROXINE. 18/02/2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_751115/fr/noroxine-norfloxacine [Consulté le 23/03/2023].

² SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation au 11 décembre 2015. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf> [Consulté le 23/03/2023].

³ Caron F et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. Med Mal Infect. 2018 Aug;48(5):327-358.

En novembre 2016, la HAS a publié une fiche mémo sur la cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme⁴.

Dans son avis du 8 février 2017 portant sur le renouvellement de l'inscription des spécialités à base de loméfloxacin (LOGIFLOX et DECALOGIFLOX) la Commission, s'appuyant sur ces mêmes recommandations de la SPILF, a rendu un avis défavorable pour le maintien de leur prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble des indications de l'AMM au regard des alternatives disponibles.

En février 2017, la Commission a rendu un avis favorable à la radiation de la spécialité ENOXOR 200 mg sur les listes remboursables ville et collectivités à la demande du laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT, en raison notamment de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique de l'enoxacin dans les indications de l'AMM.

En date du 21 mars 2018, la Commission a réévalué les spécialités génériques à base de norfloxacine, notamment la spécialité NORFLOXACINE ZENTIVA, dans l'ensemble des indications de l'AMM et s'est prononcée pour un avis défavorable au remboursement (SMR insuffisant)⁵.

Les sociétés savantes d'inféctiologie et d'hépatogastrologie (SPILF et AFEF) ont adressé une lettre de recours co-signée à la HAS pour obtenir une dérogation de remboursement de la norfloxacine en prophylaxie de l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) chez les malades atteints de cirrhose (cf. Annexe)^{6,7}. Le 22 octobre 2019, la HAS s'est prononcée en défaveur d'un tel recours, compte tenu de l'absence d'AMM de la norfloxacine dans cette indication. La SPILF et l'AFEF ont été invitées à contacter l'ANSM afin d'évaluer la capacité d'un laboratoire produisant un générique de norfloxacine à solliciter une extension d'AMM pour cette indication.

En février 2019, l'EMA a finalisé un arbitrage, selon l'article 31 de la Directive 2001/38/CE, concernant l'évaluation des bénéfices et des risques associés à l'utilisation des antibiotiques de la famille quinolones et des fluoroquinolones administrés par voie orale, par injection ou par inhalation⁸. De nouvelles informations ont été actées au niveau des libellés des AMM européennes de ces médicaments et ont été diffusées auprès des professionnels de santé au niveau national et européen^{9,10}.

Dans ce contexte, l'ANSM a demandé aux titulaires d'AMM qui souhaitent continuer à commercialiser la spécialité en France de modifier les indications mentionnées en rubrique 4.1 du RCP, comme recommandé au niveau européen, en tenant compte du type d'indications validées au niveau national. Ainsi, le laboratoire ZENTIVA a obtenu le 28 février 2022 une modification d'AMM pour sa spécialité NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé, avec l'ajout d'une nouvelle indication, à savoir les infections gastro-intestinales.

⁴ HAS. Recommandation. Choix et durée de l'antibiothérapie : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme [Consulté le 23/03/2023].

⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à la spécialité NORFLOXACINE ZENTIV. 21 mars 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2842329/fr/generiques-de-noroxine-norfloxacine [Consulté le 23/03/2023].

⁶ SPILF. Prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les malades atteints de cirrhose. 22 mars 2020. Disponible sur : <https://www.inféctiologie.com/fr/actualites/prevention-de-l-infection-spontanee-du-liquide-d-ascite-chez-les-malades-atteints-de-cirrhose-n.html> [Consulté le 23/03/2023].

⁷ AFEF. Avis d'Experts sur alternatives à la norfloxacine pour la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les malades atteints de cirrhose. mars 2020. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/> [Consulté le 23/03/2023].

⁸ EMA. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> [Consulté le 24/03/2023].

⁹ ANSM. Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation. 10/04/2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-deffets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-dutilisation> [Consulté le 23/03/2023].

¹⁰ ANSM. Fluoroquinolones. Dossier thématique. 20/10/2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones> [Consulté le 23/03/2023].

En conclusion, le laboratoire sollicite une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour la spécialité NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) 400 mg, comprimé pelliculé, dans un périmètre restreint de l'AMM, tel que : « prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite et de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose ».

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{11,12}

Description de la maladie

Les infections bactériennes représentent une cause majeure de mortalité chez les malades atteints de cirrhose. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide est recommandée.

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) est une complication spécifique de la cirrhose fréquente et grave. On parle également de péritonite primaire (ou inflammation aiguë du péritoine) qui associe trois phénomènes principaux :

- ➔ un œdème de la zone touchée du péritoine, la péritonite pouvant être localisée ou généralisée ;
- ➔ un afflux sanguin au niveau de la zone abdominale touchée ;
- ➔ une hypersécrétion avec infiltration de liquide dans la cavité péritonéale.

Les bactéries responsables de l'ISLA sont souvent d'origine intestinale par translocation bactérienne (2/3 de bacilles Gram négatif et principalement *Escherichia coli*). D'autres origines sont possibles : cutanée, urinaire, respiratoire et aussi nosocomiale (séjour en réanimation, secondaires à des actes invasifs). Les examens endoscopiques digestifs (sans geste invasif) ne sont pas un facteur de risque de bactériémie chez le patient cirrhotique. Dans ce cas, l'antibiothérapie prophylactique systématique n'est pas justifiée.

Plusieurs facteurs sont associés à la survenue d'une ISLA : une concentration en protéines dans l'ascite inférieure à 10-15 g/L, une hémorragie digestive et une insuffisance hépatocellulaire sévère (classe C de Child-Pugh). Le taux de récurrence d'une ISLA après guérison d'un premier épisode varie de 40 à 70 % à un an en l'absence de prophylaxie.

Diagnostic de la maladie

Il est recommandé de réaliser une ponction du liquide d'ascite et de l'analyser en urgence.

Chez tout patient cirrhotique hospitalisé pour une poussée d'ascite, il est recommandé de réaliser une ponction exploratrice avec examen cyto bactériologique car les manifestations habituelles d'infection (fièvre, hyperleucocytose, etc.) sont souvent absentes.

Cette ponction exploratrice n'est pas indiquée chez les patients asymptomatiques hospitalisés en ambulatoire pour ponctions itératives en cas d'ascite réfractaire.

La ponction exploratrice doit être répétée en cas d'apparition de douleurs abdominales, de diarrhée, d'hémorragie digestive, d'encéphalopathie ou d'insuffisance rénale.

¹¹ HAS. Recommandations. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose. Septembre 2007. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_606527/fr/prise-en-charge-des-complications-chez-les-malades-atteints-de-cirrhose [Consulté le 23/03/2023].

¹² European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010 Sep;53(3):397-417.

Les critères diagnostiques d'ISLA sont la présence d'au moins 250 polynucléaires neutrophiles/mm³ avec ou sans germe à l'examen direct. La faible concentration bactérienne, expliquant la fréquente négativité de l'examen direct, justifie un ensemencement systématique d'ascite sur flacons d'hémoculture aérobie et anaérobie au lit du malade.

Une culture positive avec un nombre de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite inférieur à 250 /mm³ (bactérascitie) démontre la présence d'une ISLA si elle est associée à des signes locaux ou généraux d'infection.

L'utilisation de bandelettes urinaires permet de diagnostiquer rapidement une ISLA avec une bonne spécificité, mais avec une sensibilité insuffisante et une valeur prédictive négative faible. En cas de négativité du résultat de la bandelette urinaire, si le doute persiste (notamment en cas de signes locaux ou généraux d'infection), il est recommandé de privilégier le résultat de l'analyse du liquide d'ascite.

Épidémiologie^{13,14}

L'ISLA est une complication fréquente au cours de la cirrhose, représentant 10 à 30 % des infections bactériennes chez les patients hospitalisés. Après un premier épisode d'ISLA, la mortalité hospitalière varie de 10 % à 50 %, et la mortalité à un an varie selon les périodes, les études, et les facteurs de risque entre 31 % et 93 %.

Il faut distinguer l'ISLA de la bactérascitie, définie par une culture positive du liquide d'ascite associée à un nombre de PNN < 250/mm³. Son incidence est de 2 à 3 % chez les patients ambulatoires et peut atteindre 11 % chez les patients hospitalisés.

Des facteurs de risque de récurrence ont été mis en évidence, notamment le sexe féminin, l'encéphalopathie hépatique, une infection urinaire et un taux de protides dans le liquide d'ascite < 10 g/L. Un taux de protides totaux dans l'ascite < 10 g/L est un facteur prédictif de premier épisode d'ISLA et de récurrence chez les patients hospitalisés pour ascite, avec un risque d'ISLA d'environ 15 % en cours d'hospitalisation. La probabilité de survenue d'une ISLA est comprise entre 20 et 35 % à un an en cas de taux de protides totaux dans l'ascite < 10 g/L, alors qu'elle est d'environ 3 % à trois ans en cas de taux de protides totaux dans l'ascite > 10 g/L. Chez des patients cirrhotiques, hospitalisés pour hémorragie digestive, l'incidence des ISLA est d'environ 15 %. Chez les patients sans signe clinique d'infection, hospitalisés pour une paracentèse programmée au cours de la prise en charge d'une ascite réfractaire, la prévalence des infections communautaires est très faible et compris entre 1,3 et 3,5 %.

2.2 Prise en charge actuelle^{11,12}

Traitement curatif

L'ISLA est une urgence thérapeutique. Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée immédiatement, sans attendre les résultats de la culture du liquide d'ascite et sera adaptée, si besoin, aux résultats de l'antibiogramme. Les schémas suivants sont recommandés (cf. Tableau I).

Tableau I. Traitement curatif de l'infection spontanée du liquide d'ascite

Antibiothérapie	Posologie	Voie d'administration initiale	Durée de traitement
-----------------	-----------	--------------------------------	---------------------

Première intention

¹³ Noursbaum JB. Infection spontanée du liquide d'ascite au cours de la cirrhose [Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis]. Presse Med. 2015 Dec;44(12 Pt 1):1235-42. French.

¹⁴ Grangé JD. Traitement de l'infection d'ascite. La lettre de l'Hépatogastroentérologue. Vol. XI n°1 janvier-février 2008.

Céfotaxime	1 g x 4	Intraveineuse	5 jours
Amoxicilline-acide clavulanique	1 g / 125 mg x3	Intraveineuse ^a	7 jours
Autres traitements possibles			
Ofloxacin	400 mg x2	Per os ^b	7 jours
Ciprofloxacine	200 mg x2	Intraveineuse ^a	7 jours

^a Relais possible par voie orale après 48 heures de traitement par voie intraveineuse.

^b En cas d'ISLA sans choc septique, sans encéphalopathie de grade ≥ 2 , sans insuffisance rénale et sans hémorragie digestive.

La perfusion d'albumine humaine à 20 % à la dose de 1,5 g/kg le 1^{er} jour et 1 g/kg le 3^{ème} jour est recommandée, car elle diminue l'incidence de l'insuffisance rénale, la mortalité hospitalière et la mortalité à 3 mois chez les malades à haut risque (bilirubinémie à 70 $\mu\text{mol/L}$ ou créatininémie supérieure à 90 $\mu\text{mol/L}$).

L'amoxicilline-acide clavulanique ou les fluoroquinolones peuvent être relayées par voie orale après 48 heures de traitement par voie intraveineuse.

L'utilisation d'aminosides est contre-indiquée.

Il est fortement recommandé d'adapter l'antibiothérapie à la fonction rénale. L'efficacité du traitement est confirmée par la diminution d'au moins 50 % du taux de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite après 48 heures. En cas d'inefficacité, il est recommandé de modifier l'antibiothérapie en l'adaptant notamment aux résultats de l'antibiogramme.

La survenue d'une ISLA doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique.

Prévention de la récurrence d'ISLA

Après guérison d'un premier épisode d'ISLA, une antibioprophylaxie est recommandée au long cours jusqu'à disparition du risque de récurrence de l'ISLA. Les traitements antibiotiques recommandés sont résumés dans le Tableau II ci-après.

➔ Traitements médicamenteux

Tableau II. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Quinolones				
NORFLOXACINE EG 400 mg, comprimé pelliculé (norfloxacin) <i>EG Labo</i>	Chez l'adulte – infections gastro-intestinales	Non éva- lué	NA	NA
CIFLOX en per os et en IV (ciprofloxacine) <i>BAYER HEALTHCARE et ses génériques (ACCORD, ALTER, ARROW, BIOGARAN, CARELIDE, EG, EVOLUGEN, KABI, MACOPHARMA, PANPHARMA, SANDOZ, SUN, TEVA, VIATRIS, ZENTIVA, ZYDUS)</i>	Chez l'adulte – infections gastro-intestinales	19/07/2006	Important	La Commission consi- dère que l'apport thé- rapeutique de CIFLOX 200 mg/100 ml et CIFLOX 400 mg/200 ml dans la prise en charge des infections sévères à germes sen- sibles à la cipro- floxacin reste important.
Association sulfamide et diaminopyrimidine				
BACTRIM en per os et en IV (sulfaméthoxazole/ tri- méthoprime) <i>EUMEDICA PHARMACEUTICALS GMBH et ses géné- riques (TEVA)</i>	Infections de l'adulte et de l'adoles- cent de plus de 12 ans dues aux germes sensibles. Traitement des infections digestives	Date de re- nouvelle- ment : 22/10/2014	Important	NA

- ➔ A noter que l'ensemble des médicaments cités dans le tableau ci-dessus ont une AMM dans le traitement des infections gastro-intestinales ou des infections digestives. A ce jour, la Commission n'a pas évalué le bénéfice de ces traitements dans la prévention de l'ISLA et de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose.
- ➔ A noter que les spécialités à base de rifaximine (TIXTAR et TARGAXAN) peuvent être proposer dans la prophylaxie de l'ISLA en cas d'encéphalopathie hépatique associée. En raison de données limitées sur l'intérêt de ce traitement dans cette indication, les sociétés savantes ne le proposent pas d'emblée en prophylaxie primaire ou secondaire de l'ISLA.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin important à disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) repose sur une revue de la littérature effectuée par le laboratoire ZENTIVA en date du 18 janvier 2023 sur la base de données PubMed avec les mots clés suivants : « norfloxacine + ascite » et « norfloxacine + péritonite » et une antériorité de date de publication de 10 ans (2012 – 2022). Le résultat de cette recherche a abouti à 36 publications dont 16 doublons. Cinq publications ont été écartées après lecture du résumé en raison de la non-pertinence du sujet. Le laboratoire a retenu 15 publications se composant de 7 études cliniques et de 8 méta-analyses et/ou revues cliniques.

Parmi les 15 publications retenues par le laboratoire, seules 3 méta-analyses seront détaillées dans le présent avis (cf. rubrique 3.2 Synthèse des données d'efficacité). Les 12 autres publications ne permettent pas de répondre à la question de la démonstration de l'efficacité clinique de la norfloxacine dans la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) et de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose, pour les raisons suivantes :

- La posologie étudiée ne correspond pas à celle du schéma de l'AMM ou celle-ci n'est pas reportée dans l'étude (Marciano 2019¹⁵, Assem 2016¹⁶) ;
- L'absence de démonstration statistique d'un effet du traitement par norfloxacine (Moreau 2018¹⁷, Lontos 2014¹⁸, Komolafe 2020¹⁹) ;
- La norfloxacine est utilisée comme un traitement comparateur versus ciprofloxacine, et non comme un traitement expérimental dans une étude de non-infériorité (Yim 2018²⁰) ;
- Le comparateur utilisé (rifaximine) n'a pas l'indication AMM du traitement prophylactique de l'infection spontanée du liquide d'ascite (Elfert 2016²¹, Mostafa 2015²², Menshawy 2019²³, Sidhu 2017²⁴) ;

¹⁵ Marciano S et al. Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;31(4):540-546.

¹⁶ Assem M et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatol Int*. 2016 Mar;10(2):377-85.

¹⁷ Moreau R et al. NORFLOCIR Trial Investigators. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018 Dec;155(6):1816-1827.e9.

¹⁸ Lontos S et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis*. 2014 May;15(5):260-7.

¹⁹ Komolafe O et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 16;1(1):CD013125.

²⁰ Yim HJ et al. Daily Norfloxacin vs. Weekly Ciprofloxacin to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1167-1176.

²¹ Elfert A et al. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;28(12):1450-1454.

²² Mostafa T et al. The efficacy and the immunomodulatory effect of rifaximin in prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic Egyptian patients. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Mar;26(2):163-9.

²³ Menshawy A et al. Safety and Efficacy of Rifaximin in Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Drug Targets*. 2019;20(4):380-387.

²⁴ Sidhu GS et al. Rifaximin versus norfloxacin for prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017 Jul 17;4(1):e000154.

- L'objectif de l'étude est d'évaluer les facteurs ayant une incidence sur l'efficacité des traitements (Mücke 2020²⁵) ;
- La méthodologie est de faible niveau de preuve : revue systématique de la littérature (Pimentel 2021²⁶).

Le laboratoire a également cité 5 études contrôlées, randomisées comparant une antibiothérapie préventive de la péritonite bactérienne spontanée (norfloxacine, ciprofloxacine, triméthoprim/sulfaméthoxazole et rifloxacine) contre un placebo ou un des autres antibiotiques et sur lesquelles reposent les recommandations 2010 de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)¹².

Parmi les 5 études citées, seulement deux études seront détaillées dans le présent avis. Les trois autres études évaluent soit des antibiotiques autres que la norfloxacine (ciprofloxacine : Rolachon 1995²⁷, triméthoprim-sulfaméthoxazole : Singh 1995²⁸) soit un comparateur n'ayant pas l'indication AMM de la prévention de l'ISLA ou de sa récurrence chez des patients atteints de cirrhose (rifloxacine : Bauer 2002²⁹).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Meta-analyse Facciorusso et al. 2019³⁰

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau évaluant les traitements prophylactiques (norfloxacine 400 mg/jour, ciprofloxacine 500 mg/jour ou 750 mg/semaine, triméthoprim/sulfaméthoxazole 160 mg/ 800 mg/jour ou 5 fois/semaine et rifaximine 550 mg x2/jour) de la péritonite bactérienne spontanée (PBS) chez des patients cirrhotiques ayant un faible taux de protéines dans le liquide d'ascite. Les critères GRADE ont été utilisés pour évaluer la qualité des preuves. Dix essais contrôlés randomisés comparant des traitements antibiotiques entre eux ou avec un placebo ont été inclus. Malgré des preuves de qualité modérée, la norfloxacine a montré sa supériorité par rapport au placebo en termes de prophylaxie primaire de PBS (critère de jugement principal) : RR = 0,23 (IC_{95%} = [0,09 ; 0,56], p = 0,001). Lorsque les antibiotiques ont été comparés les uns aux autres, aucune différence significative n'a été observée. Le taux de mortalité (critère secondaire) a été significativement inférieur chez les patients traités par norfloxacine par rapport au placebo : RR = 0,68 (IC_{95%} = [0,47 ; 0,99], p = 0,04). Aucun des antibiotiques testés n'a permis de réduire de manière significative le taux des autres infections (critère secondaire).

3.2.2 Meta-analyse de Soni et al. 2020³¹

Une revue systématique et une méta-analyse en réseau ont été réalisées pour évaluer les différentes stratégies thérapeutiques (norfloxacine 400 mg/jour ou 400 mg/semaine, ciprofloxacine 500 mg/jour

²⁵ Mücke MM et al. Efficacy of Norfloxacin Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Aug;11(8):e00223.

²⁶ Pimentel R et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. Acta Gastroenterol Belg. 2021 Apr-Jun;84(2):333-342.

²⁷ Rolachon A et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. Hepatology. 1995 Oct;22(4 Pt 1):1171-4.

²⁸ Singh N et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med. 1995 Apr 15;122(8):595-8.

²⁹ Bauer TM et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. Dig Dis Sci. 2002 Jun;47(6):1356-61.

³⁰ Facciorusso A et al. Comparative efficacy of long-term antibiotic treatments in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. Liver Int. 2019 Aug;39(8):1448-1458.

³¹ Soni H et al. Antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review & Bayesian network meta-analysis. Hepatol Int. 2020 May;14(3):399-413.

ou 750 mg/semaine, triméthoprim/sulfaméthoxazole 160 mg/ 800 mg/jour ou 1 fois/semaine ou 5 fois/semaine, rifaximine 800 mg/jour ou 550 mg x2/jour ou 1200 mg/jour et rifloxacine 400 mg/semaine) dans la prévention primaire et secondaire de la péritonite bactérienne spontanée (PBS) chez des patients cirrhotiques adultes atteints d'ascite. Dix-sept essais randomisés comparant des traitements antibiotiques entre eux ou avec un placebo ont été inclus pour la méta-analyse en réseau à effets aléatoires (approche bayésienne). Au total, 10 études avec 973 patients ont évalué la prophylaxie primaire de la PBS et 9 études avec 737 patients ont évalué la prophylaxie secondaire de la PBS. En prophylaxie primaire, la survenue d'un épisode de PBS (critère de jugement principal) a été significativement inférieure dans le groupe norfloxacine par rapport au groupe placebo : OR = 0,061 (IC_{95%} = [0,0060 ; 0,33]). **La norfloxacine a été classée au 3^{ème} rang des traitements qui ont une probabilité la plus élevée pour prévenir un épisode de PBS en prophylaxie primaire, derrière le schéma alternatif composé de norfloxacine et de rifaximine, puis la rifaximine seule.** Pour la prophylaxie secondaire de la PBS, il n'a pas été observé de différence significative entre la norfloxacine et le placebo. **La norfloxacine a été classée au 4^{ème} rang des traitements qui ont une probabilité la plus élevée pour prévenir un épisode de PBS en prophylaxie secondaire, derrière la rifaximine et la ciprofloxacine en prise hebdomadaire.** Lorsque la norfloxacine a été comparée avec les autres antibiotiques, aucune différence significative n'a été observée dans la prévention de la survenue ou de la récurrence d'un épisode de PBS (prophylaxie primaire et secondaire). La norfloxacine n'a pas montré de différence statistiquement significative sur les autres critères (infections extra-péritonéales et mortalité) par rapport au placebo ou aux autres antibiotiques en prophylaxie primaire ou secondaire.

3.2.3 Méta-analyse Wang et al. 2019³²

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau évaluant les traitements prophylactiques (norfloxacine 400 mg/jour, ciprofloxacine 500 mg/jour ou 750 mg/semaine, triméthoprim/sulfaméthoxazole 160 mg/ 800 mg/jour ou 5 fois/semaine et rifaximine 550 mg x2/jour) de la péritonite bactérienne spontanée (PBS) chez des patients cirrhotiques avec ascite. Seize essais contrôlés randomisés avec 1 984 patients comparant des traitements antibiotiques entre eux ou avec un placebo ont rapportés l'incidence de la PBS. L'incidence de la PBS a été significativement inférieure dans le groupe norfloxacine par rapport au groupe placebo : OR = 0,36 (IC_{95%} = [0,21 ; 0,63]). Aucune différence significative n'a été observée entre la norfloxacine et les autres antibiotiques en termes de prévention de la PBS. **La norfloxacine a été classé au 3^{ème} rang des traitements qui ont un taux de PBS le plus faible, derrière la rifaximine et l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole.** Quatorze essais contrôlés randomisés avec 1 620 patients comparant des traitements antibiotiques entre eux ou avec un placebo ont rapportés le taux de mortalité. Le taux de mortalité a été significativement inférieur dans le groupe norfloxacine par rapport au groupe placebo : OR = 0,61 (IC_{95%} = [0,43 ; 0,88]). Aucune différence significative n'a été observée entre la norfloxacine et les autres antibiotiques en termes de mortalité. **La norfloxacine a été classé au 3^{ème} rang des traitements qui ont un taux de mortalité associé le plus faible, derrière la rifaximine et la ciprofloxacine.**

3.2.4 Etude Ginès et al. 1990³³

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, multicentrique évaluant l'administration d'un traitement prophylactique par norfloxacine per os (400 mg/jour) par rapport au placebo initiée 1

³² Wang W et al. Norfloxacin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a network meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;31(8):905-910.

³³ Ginès P et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology. 1990 Oct;12(4 Pt 1):716-24.

semaine après la résolution d'un épisode de péritonite bactérienne spontanée chez 80 patients cirrhotiques. L'âge moyen était de 59 ans dans le groupe norfloxaciné et de 56 ans dans le groupe placebo. La majorité des patients était de sexe masculin (70 % dans le groupe norfloxaciné et 65 % dans le groupe placebo), atteint d'une cirrhose alcoolique (57,5 % dans chaque groupe) et ayant un taux de protéine dans liquide d'ascite à 0,01 g/L (67,5 % dans le groupe norfloxaciné et 65 % dans le groupe placebo). La récurrence d'un épisode de péritonite bactérienne spontanée (PBS, critère de jugement principal) a été moins fréquente dans le groupe norfloxaciné que dans le groupe placebo (12 % [5/40] versus 35 % [14/40], $p = 0,014$). La durée de suivi moyenne a été de $6,4 \pm 0,6$ mois. Un bacille à Gram négatif aérobie a été à l'origine de l'épisode de PBS chez 1 patient du groupe norfloxaciné et chez 10 patients du groupe placebo. La probabilité à 1 an de récurrence d'un épisode de PBS a été de 20 % dans le groupe norfloxaciné et de 68 % dans le groupe placebo.

3.2.5 Etude Soriano et al. 1991³⁴

Il s'agit d'une étude randomisée évaluant l'administration pendant toute la période d'hospitalisation soit de la norfloxaciné per os à 400 mg/jour (groupe 1, $n = 32$), soit l'absence de traitement (groupe 2, $n = 31$) chez 36 patients hospitalisés atteints de cirrhose ayant un faible taux protéique dans le liquide d'ascite (< 15 g/L). L'ensemble des patients avait un résultat négatif sur la culture du liquide d'ascite et ayant un nombre absolu de neutrophile < 500 cellules/ μ L à l'inclusion. L'âge moyen était de 62 ans dans le groupe 1 et de 61 ans dans le groupe 2. La majorité des patients était de sexe masculin (56,3 % dans le groupe 1 et 64,5 % dans le groupe 2), atteints d'une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh C (53,1 % dans le groupe 1 et 51,6 % dans le groupe 2) et ayant un taux moyen de protéine dans le liquide d'ascite à $7,1 \pm 3,4$ g/L dans le groupe 1 et à $6,7 \pm 2,9$ g/L dans le groupe 2. L'incidence des péritonites bactériennes spontanées (PBS) a été significativement moins élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2 : 0 % (0/32) versus 22,5 % (7/31), $p < 0,05$. Parmi la population de patients cirrhotiques admis à l'hôpital exclusivement en raison d'ascite, l'incidence des PBS a été aussi significativement moins élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2 : 0 % (0/28) versus 22,7 % (5/22), $p < 0,05$. Un bacille à Gram négatif a été à l'origine d'infection chez neuf patients du groupe 2 et chez aucun patient du groupe 1. Deux décès ont été observés dans le groupe 1 (un décès lié à une hémorragie gastro-intestinale et un décès lié à l'insuffisance hépatique) et cinq décès dans le groupe 2 (quatre décès liés à un sepsis et un décès lié à une hémorragie gastro-intestinale).

En conclusion, les résultats de ces méta-analyses et de ces essais contrôlés, randomisés, présentés dans cette rubrique, montrent une différence statistiquement significative de la norfloxaciné par rapport au placebo en termes de prévention d'épisode de péritonite bactérienne spontanée et de leur récurrence chez les patients atteints de cirrhose et ayant une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) avec un taux de protéines < 15 g/L dans le liquide d'ascite, ainsi qu'en termes de réduction de la mortalité. Cette conclusion est également partagée par les auteurs d'une revue systématique de la littérature : « La décontamination intestinale sélective continue à long terme avec la norfloxaciné est la stratégie prophylactique la plus largement utilisée dans la péritonite bactérienne spontanée, mais d'autres options tout aussi efficaces et sûres sont disponibles. » (Pimentel 2021)²⁶.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les essais cliniques sélectionnés à partir de la revue de la littérature effectuée par le laboratoire.

³⁴ Soriano G et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1991 Feb;100(2):477-81.

Résistance et activité antibactérienne

Selon le RCP en vigueur :

« Résistance

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

De façon générale, cette fluoroquinolone présente des limites au plan pharmacocinétique et pharmacodynamique qui peuvent d'autant plus favoriser l'émergence de résistance. »

« Spectre d'activité anti-bactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes.

$S \leq 1 \text{ mg/L}$ et $R > 2 \text{ mg/L}$.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en Europe
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	0 – 16 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	50 – 88 %
<i>Citrobacter freundii</i>	0 – 36 %
<i>Citrobacter koseri</i>	0 – 12 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 – 65 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 – 27 %
<i>Escherichia coli</i>	0 – 15 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 – 13 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 – 15 %
<i>Morganella morganii</i>	0 – 15 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
<i>Proteus mirabilis</i>	0 – 17 %
<i>Proteus vulgaris</i>	-
<i>Providencia rettgeri</i>	-
<i>Providencia stuartii</i>	0 – 71 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 – 45 %
<i>Serratia marcescens</i>	0 – 30 %

ESPÈCES RESISTANTES

Aérobies à Gram positif	
<i>Enterococcus</i>	-
<i>Staphylococcus méti-R*</i>	-
Anaérobies	
Bactéries anaérobies à Gram positif sauf quelques souches de <i>Clostridium perfringens</i>	-
Toutes les bactéries anaérobies à Gram négatif	-

*La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

La résistance à la norfloxacine due à des mutations spontanées est de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} cellules.

3.3 Profil de tolérance

Selon le RCP en vigueur :

« Effets indésirables

Troubles digestifs :

Brûlures rétro-sternales, douleurs et crampes abdominales, nausées, diarrhée, anorexie, colite pseudo-membraneuse, pancréatite (rare).

Manifestations cutanées :

Rash, prurit, photosensibilisation, purpura vasculaire, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, exceptionnellement syndrome de Lyell.

Atteintes de l'appareil locomoteur* :

Douleurs musculaires et/ou articulaires ; rares tendinites touchant entre autres le tendon d'Achille, qui peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales ; exceptionnellement ruptures tendineuses (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP), élévation de la créatine phosphokinase (CPK).

Troubles neurologiques* :

Convulsions (voir rubrique 4.4 du RCP), céphalées, vertiges, troubles du sommeil, acouphènes, épi-phora, paresthésies, tremblements, myoclonies, polyneuropathie, aggravation de myasthénie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Troubles psychiques* :

Réactions psychotiques dont des hallucinations, troubles de l'humeur (dépression, euphorie), syndromes confusionnels, anxiété, nervosité, irritabilité.

Manifestations d'hypersensibilité :

Urticaire, dyspnée, exceptionnellement œdème de Quincke et choc de type anaphylactique, risque de réactions allergiques, en raison de la présence de jaune orangé S (E110).

Troubles cardiovasculaires** :

Très rarement allongement de l'intervalle QT.

Manifestations hématologiques :

Anémie hémolytique en particulier chez les patients porteurs d'une insuffisance en glucose-6-phosphodéshydrogénase, thrombopénie, rarement leucopénie, neutropénie, hyperéosinophilie.

Atteintes rénales :

Rarement élévations de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique : exceptionnellement néphropathie dont néphropathies interstitielle et glomérulaire (avec syndrome néphrotique).

Atteintes hépatiques :

Élévation des transaminases, de la bilirubine et des phosphatases alcalines, hépatite avec éventuellement ictère.

Manifestations génito-urinaires :

Candidose vaginale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquence « indéterminée » : Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4 du RCP).

*De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4 du RCP).

**Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4 du RCP). »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) 400 mg, comprimé pelliculé, est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concerné en raison d'une absence d'adaptation posologique notamment chez les patients insuffisants rénaux contrairement à la ciprofloxacine et d'une absence de supplémentation en acide folinique contrairement à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Au total, l'évaluation de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) repose sur une revue de la littérature effectuée par le laboratoire ZENTIVA en date du 18 janvier 2023 sur la base de données PubMed.

La quantité d'effet de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) en particulier chez des patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) et un taux de protéides totaux dans le liquide d'ascite < 15 g/L repose sur des résultats en matière :

- de prophylaxie primaire de la survenue d'un épisode de péritonite bactérienne spontanée (PBS) : Odds Ratio compris entre 0,061 et 0,36 (méta-analyses de Soni 2020, de Facciorusso 2019 et de Wang 2019),
- de réduction de la récurrence d'un épisode de PBS (étude Ginès 1990),
- et de réduction de la mortalité : OR compris entre 0,61 et 0,68 (méta-analyses de Facciorusso 2019 et de Wang 2019) ;

Son usage est bien établi dans les pratiques médicales nationales et internationales. Le besoin médical est partiellement couvert dans le traitement préventif de l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) et de sa récurrence chez des patients atteints de cirrhose.

Toutefois le niveau de preuve des données cliniques est faible compte tenu :

- de la qualité de la démonstration de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) limitée par des études négatives ou des méthodologies non robustes,
- de l'absence d'une démonstration de supériorité de la norfloxacin par rapport aux autres antibiotiques actuellement recommandés (ciprofloxacine, sulfaméthoxazole/triméthoprime) ;

Le profil de tolérance est par ailleurs bien connu par des effets indésirables de type troubles neurologiques et psychiques et des atteintes de l'appareil locomoteur rares mais graves, persistants, invalidants et potentiellement irréversibles.

Enfin un risque d'émergence de bactéries résistantes notamment en cas de traitement de longue durée et chez des patients immunodéprimés est à souligner.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, bien que limitées NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) fait partie des antibiotiques qui contribuent au besoin médical identifié, en particulier en prévention de l'ISLA de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C). Il n'existe pas de données robustes permettant d'étayer un impact sur la réduction de la morbi-mortalité des patients traités.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) est une option thérapeutique de référence après avis des sociétés savantes (SPILF, AFEF), pour le traitement prophylactique primaire et secondaire des infections spontanées du liquide d'ascite chez des patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C).

Dans cette indication, le schéma thérapeutique recommandé par les sociétés savantes nationales et européennes est une dose orale quotidienne de 400 mg de norfloxacin au long cours^{6,7,12}.

La prescription de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin) doit tenir compte d'un risque d'émergence de bactéries résistantes notamment en cas de prophylaxie par quinolones avec une longue durée de traitement et chez des patients ayant une immunosuppression importante acquise ou passive (ex. corticothérapie). Par ailleurs, chez les patients hospitalisés, le risque de portage de

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) est augmenté par la réalisation d'une antibioprophylaxie préalable par norfloxacine¹⁴.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

→ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les autres spécialités médicamenteuses à base de norfloxacine indiquées dans les infections gastro-intestinales, le CIFLOX (ciprofloxacine) et ses génériques, ainsi que le BACTRIM (sulfaméthoxazole/triméthoprim) et ses génériques.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Infections gastro-intestinales

- Les infections bactériennes représentent une cause majeure de mortalité chez les malades atteints de cirrhose. L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) est une complication spécifique de la cirrhose fréquente (10 à 30 % des infections bactériennes chez les patients hospitalisés) et grave (après un premier épisode d'ISLA, la mortalité hospitalière varie de 10 % à 50 %).
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive de l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA).
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cet antibiotique est :
 - faible dans la prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C),
 - mal établi dans les autres situations cliniques couvertes par le libellé de l'AMM.
- Il existe des alternatives à cette spécialité (médicaments génériques de la norfloxacine, CIFLOX (ciprofloxacine) et ses génériques et le BACTRIM (sulfaméthoxazole/triméthoprim) et ses génériques).
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence (10 à 30 % des infections bactériennes chez les patients hospitalisés),
- du besoin médical partiellement couvert dans la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite et de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose,
- du fait que NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) pourrait apporter une réponse au besoin médical identifié en termes de prévention de l'ISLA et de sa récurrence chez les patients atteints

cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C),

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité par rapport aux autres antibiotiques actuellement recommandés (ciprofloxacine, sulfaméthoxazole/triméthoprime),
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins (absence d'adaptation posologique chez les insuffisants rénaux ou de supplémentation en acide folinique) tel que relayé par les sociétés savantes : AFEF et SPILF (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**),

NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire de santé publique. Un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu en raison d'un risque d'émergence de résistance en cas de prophylaxie par quinolones avec une longue durée de traitement, notamment chez des patients ayant une immunosuppression importante acquise ou passive (ex. corticothérapie). Par ailleurs, chez les patients hospitalisés, le risque de portage de SARM est augmenté par la réalisation d'une antibioprophylaxie préalable par norfloxacine¹⁴. Aussi, un encadrement strict de la prescription est nécessaire pour garantir l'utilisation restreinte de cette molécule afin de réduire le risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation plus large notamment dans les infections urinaires.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé est :

- faible uniquement dans la prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C),
- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans la prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protides (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C) et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15%**

5.3.2 Autres indications AMM

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis du 21 mars 2018 ne sont pas modifiées. La Commission maintient un avis défavorable de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les autres indications de l'AMM de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement préventif de l'infection spontanée du liquide d'ascite et de sa récurrence chez des patients atteints de cirrhose ;
- des données bibliographiques disponibles, de faible niveau de preuve, montrant une efficacité de la norfloxacine en prévention de l'ISLA et de sa récurrence en particulier chez les patients atteints cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéines (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C) ;
- de son usage bien établi dans les pratiques médicales nationales et internationales ;

Mais :

- de l'absence d'une démonstration de supériorité de la norfloxacine par rapport aux autres antibiotiques actuellement recommandés (ciprofloxacine, sulfaméthoxazole/triméthoprim) ;
- d'un profil de tolérance bien connu par des effets indésirables de type troubles neurologiques et psychiques et des atteintes de l'appareil locomoteur rares mais graves, persistants, invalidants et potentiellement irréversibles ;
- du risque d'émergence de bactéries résistantes notamment en cas de traitement de longue durée et chez des patients immunodéprimés ;

la Commission de la transparence considère que NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite et de sa récurrence chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéines (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C).

5.4.2 Autres infections gastro-intestinales

Sans objet.

5.4.3 Autres indications AMM

L'inscription en ville et aux collectivités de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) 400 mg, comprimé pelliculé, uniquement dans la prophylaxie primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéines (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C), n'est pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la CT (cf. avis du 21 mars 2018).

5.5 Population cible

La population cible de NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacine) correspond aux patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéines (< 15 g/L) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C) dans le cadre du traitement prophylactique primaire et secondaire de l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA).

Actuellement, 200 000 personnes vivent avec une cirrhose en France dont environ 30 % atteignent un stade sévère de la maladie³⁵. La prévalence d'une infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients cirrhotiques hospitalisés est comprise entre 10 et 30 %^{13,36}. Ainsi, entre 6 000 et 18 000 patients cirrhotiques hospitalisés en France risquent de développer une ISLA.

A noter que le taux de récurrence d'une ISLA après guérison d'un premier épisode varie de 40 à 70 % à un an en l'absence de prophylaxie¹⁴.

La population cible est estimée au maximum à 18 000 patients en prophylaxie primaire et secondaire de l'ISLA.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Au regard des spécificités du produit en matière de tolérance (risque de tendinopathies, d'allongement de l'intervalle QT, d'anévrisme ou de dissection aortique), d'un risque d'émergence de bactéries résistantes notamment en cas de prophylaxie par quinolones avec une longue durée de traitement et chez des patients ayant une immunosuppression importante acquise ou passive (ex. corticothérapie), et afin de garantir l'utilisation restreinte de la spécialité NORFLOXACINE ZENTIVA (norfloxacin), il est proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de la péritonite bactérienne spontanée à savoir les hépato-gastro-entérologues, les infectiologues, les médecins internistes et les réanimateurs.

³⁵ INSERM. Dossier Cirrhose. Une maladie du foie d'origine inflammatoire. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/cirrhose/> [Consulté le 06/04/2023].

³⁶ Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):726-48.

6. Annexe

AFEF/SPILF. Lettre aux professionnels de santé.



Lettre aux professionnels de santé

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

Contexte

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

Sources : 1-10

Points-clés

1. L'antibioprophylaxie de l'ISLA doit être réservée aux malades à haut risque : il s'agit 1) de prophylaxie primaire des malades ayant une cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (<15 grammes par litre) et associée à une insuffisance hépatique (classe Child-Pugh C) 2) de prophylaxie secondaire des malades ayant un antécédent d'ISLA.
2. Il existe peu d'études ayant évalué l'efficacité d'antibiotiques autres que la norfloxacine en prophylaxie (primaire et secondaire) de l'ISLA chez les malades atteints de cirrhose. Ces études ont porté sur 3 molécules : la ciprofloxacine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la rifaximine. Ces recommandations sont des avis d'experts.
3. Les schémas avec prise hebdomadaire (exemple ciprofloxacine) exposent à des concentrations d'antibiotiques infra-inhibitrices prolongées et à fort potentiel de sélection ; le choix a été fait de privilégier la prise quotidienne pour améliorer l'observance.
4. La rifaximine est un antibiotique en cours d'évaluation dans la prophylaxie de l'ISLA. Cependant les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour proposer d'emblée la rifaximine en prophylaxie primaire ou secondaire de l'ISLA. Ce traitement devra être réservé aux malades ayant une encéphalopathie hépatique nécessitant un traitement par rifaximine en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique. En revanche il est prioritaire d'inclure les malades candidats à une prophylaxie primaire de l'ISLA dans l'étude Propila-rifax (PHRC national NCT03069131) qui permettra de répondre à cette question.

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

Tableau récapitulatif

Indications d'antibioprophylaxie		
1. Prophylaxie primaire : cirrhose compliquée d'ascite importante pauvre en protéides (<15 grammes par litre) et associée à une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) 2. Prophylaxie secondaire : malades ayant un antécédent d'ISLA		
Options	Posologie	Remarques
Norfloxacine	400 mg 1 fois par jour	A la charge du patient
Ciprofloxacine	500 mg 1 fois par jour	Surveillance des tendinopathies, prévention de la photosensibilisation Posologie à adapter à la fonction rénale
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	800/160 mg 1 fois par jour	Surveillance toxicité hématologique, rénale, cutanée et hépatique Envisager supplémentation en acide folinique en cas d'anémie ou de neutropénie ou carence en folates
Rifaximine	550 mg 2 fois par jour	En cas d'encéphalopathie hépatique associée Sinon : dans le cadre de l'essai Propila-Rifax si prophylaxie primaire

Références

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

Groupe de travail

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

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

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

Dr Véronique Duhalde (Pharmacienne, CHU de Toulouse)

Dr Richard Moreau (Hépatologue, Hôpital Beaujon, Clichy)

NORFLOXACINE ZENTIVA 400 mg, 10 mai 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr