

LES FLUOROQUINOLONES CHEZ L'ENFANT

D. GENDREL

Med Trop 2002; **62** : 185-192

RESUME • Les fluoroquinolones n'ont pas d'autorisation d'emploi en pédiatrie (en dehors de la ciprofloxacine dans les infections à pyocyaniques de la mucoviscidose). Elles sont même contre-indiquées chez l'enfant en raison de leur arthrototoxicité. Mais elles sont occasionnellement employées dans les infections graves selon un usage compassionnel dans des cas où aucun autre traitement n'est possible. Les indications potentielles en pédiatrie, en dehors de la mucoviscidose, comportent les infections à salmonelles et shigelles multirésistantes, certaines infections néonatales à entérobactéries, quelques infections urinaires compliquées et des infections graves à germes multirésistants en particulier chez les immunodéprimés. Chez l'enfant, l'apparition de nouvelles quinolones actives sur les pneumocoques ne devrait pas modifier les stratégies dans les infections respiratoires hautes ou basses où elles ont très peu d'indications potentielles. Par contre, il est vraisemblable que ces fluoroquinolones de nouvelle génération pourraient, quand elles seront commercialisées, représenter une voie possible du traitement des méningites à pneumocoques résistants à la pénicilline. L'arthrototoxicité chez l'enfant semble du même ordre ou légèrement supérieure à celle observée chez l'adulte. Le principal problème est que, même avec une utilisation limitée, les pédiatres ne rapportent pas les observations des malades chez qui elles ont été prescrites, ce qui limite considérablement la connaissance réelle des effets secondaires. De toutes façons, les fluoroquinolones doivent rester chez l'enfant un antibiotique de deuxième ou troisième intention dans les infections sévères chez des patients où aucun autre antibiotique n'est possible, en particulier par voie orale. En d'autres termes leur utilisation doit être soigneusement pesée et rester exceptionnelle. En limitant de façon drastique leur usage pédiatrique, on aidera à limiter l'émergence de résistances.

MOTS-CLES • Fluoroquinolones - Antibiotiques - Enfants - Accidents secondaires - Salmonelloses - Shigelloses.

USE OF FLUOROQUINOLONES IN CHILDREN

ABSTRACT • The only currently recommended pediatric use of fluoroquinolones involves ciprofloxacin for treatment of pyocyanic infection in children with cystic fibrosis. The main contraindication for use of fluoroquinolones in children is arthrototoxicity. Notwithstanding they are occasionally used for serious infections when there is no other therapeutic alternative. In addition to cystic fibrosis, potential pediatric indications include multidrug-resistant salmonella and shigellosis, certain enterobacterial infections in newborns, complicated urinary tract infections, and severe multidrug-resistant bacterial infection especially in immunocompromised subjects. The availability of new quinolones against pneumococcus should have little impact on current therapeutic strategies for upper or lower respiratory tract infections since potential indications in children are limited. However when the new generation reaches the market, fluoroquinolones should offer new alternatives for treatment of penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Studies comparing children and adults have shown that arthrototoxicity is approximately the same or only slightly higher. The main problem for assessment of adverse effects is that pediatricians often fail to report the limited number of cases in which fluoroquinolones have been prescribed. Regardless fluoroquinolones must remain a second or third line agent for treatment of severe infection in cases in which no other alternative especially by the oral route is available. Use must be restricted to situations in which the risks are outweighed by potential benefits. Limiting pediatric use will slow down the emergence of resistant bacteria.

KEY WORDS • Fluoroquinolones - Antibiotics - Children - Side effects - Salmonellosis - Shigellosis.

Les quinolones proprement dites, non fluorées, ont été utilisées chez l'enfant dès l'apparition de l'acidoxalique en 1962 et prescrites dans les infections urinaires. Les fluoroquinolones ont un spectre antibactérien plus vaste que les quinolones et leurs indications sont plus étendues. En raison d'une toxicité articulaire, observée expérimentalement

chez le jeune animal, les fluoroquinolones n'ont pas d'autorisation d'emploi officielle et elles sont même contre-indiquées chez l'enfant. Seule la législation française a autorisé la ciprofloxacine de façon exceptionnelle dans les infections à pyocyaniques de la mucoviscidose et dans certaines infections sévères où aucun autre traitement n'est possible. Cependant, elles sont employées en pédiatrie, parfois en nombre important. Une estimation américaine, rapportée dans la rubrique d'actualités du *Pediatric Infectious Diseases Journal* en janvier 1998, indique le chiffre de 8,4 millions de prescriptions de ciprofloxacine en 1996, pour des patients âgés de 18 ans ou moins dont 12 000 pendant la première année de vie.

• Travail du Service de pédiatrie (D.G., Professeur, Chef de service), Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, France
• Correspondance : D. GENDREL, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82 Av Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France • Fax : +33 1 4048 8386 • e-mail : dominique.gendrel@svp.ap-hop-paris.fr •
• Article sollicité.

Les fluoroquinolones n'ont pas d'enregistrement officiel en pédiatrie car les firmes pharmaceutiques ne l'ont pas demandé. Elles ne l'ont pas fait pour des raisons commerciales évidentes : le marché pédiatrique potentiel est peu important et les effets secondaires articulaires, décrits chez l'animal en croissance, les ont incitées à exclure l'enfant des prescriptions. Le retrait du marché, au cours de l'année 1999, de deux fluoroquinolones récemment commercialisées, la trovafloxacin et la grépafloraxine, en raison d'une toxicité inattendue, a focalisé l'attention sur les effets secondaires. Ces effets secondaires articulaires sont à l'origine de la contre-indication chez l'enfant, acceptée par la plupart des médecins. En cas d'accident, au cours d'un usage compassionnel, le médecin prescripteur engage sa responsabilité car il se situe entièrement en dehors de la légalité.

La réalité est bien différente de la théorie (1, 2). Dans de nombreux pays, les prescriptions, pour des salmonelloses ou des shigelloses, sont fréquentes car les fluoroquinolones sont remarquablement actives et raccourcissent l'évolution de la maladie et de la durée d'hospitalisation.

Le principal problème est, en fait, celui de l'importance exacte des accidents secondaires induits par cette classe d'antibiotiques chez l'enfant. Les prescriptions pédiatriques sont faites sur un mode compassionnel et ne sont pas rapportées dans la littérature et une source importante d'informations sur le nombre d'accidents secondaires chez l'enfant n'est donc pas disponible. La définition d'un cadre réglementaire éventuel n'est pas facile pour les autorités sanitaires car les intérêts commerciaux des firmes, leur responsabilité en cas d'accident secondaire et les nécessaires contraintes de santé publique sont loin d'être convergents.

PROPRIETES

Les fluoroquinolones classiques sont actives sur 90% des souches d'entérobactéries et de germes à gram négatif rencontrés dans la communauté. Mais, leur résistance s'accroît progressivement, dépendant principalement de l'origine communautaire ou nosocomiale mais aussi géographique des souches (3,4). En Espagne, on assiste actuellement, chez l'adulte, à une croissance importante du taux des *Escherichia coli* résistants aux fluoroquinolones dans les infections urinaires communautaires : 9% en 1992 et 17% en 1996 (5). En France, le taux d'*Escherichia coli* résistants à la ciprofloxacine est de l'ordre de 10%. Parmi les souches de *Pseudomonas aeruginosa*, 60 à 80% sont sensibles aux fluoroquinolones. En France, en dehors de la mucoviscidose, 60% des souches sont sensibles à la ciprofloxacine et 36% sont résistantes alors que, dans la mucoviscidose, 59% de souches sont sensibles, 22% intermédiaires et 19% résistantes.

Un des problèmes actuellement préoccupant est l'émergence, avec une répartition mondiale, de souches de shigelles et de salmonelles résistantes aux fluoroquinolones. Des souches résistantes de *Salmonella typhi* ont été décrites,

en particulier au Viêt-nam, mais aussi de salmonelles non typhoïdiques dans différentes parties du monde (6, 8-11). De même, de nombreuses souches de *Campylobacter jejuni* sont actuellement résistantes. L'utilisation large des fluoroquinolones en pathologie communautaire et leur adjonction à la nourriture des animaux d'élevage contribue largement à l'émergence des résistances (3, 4, 12).

Beaucoup de germes à gram positif sont sensibles aux fluoroquinolones. Les staphylocoques d'origine communautaire, sensibles à la méthicilline, sont également sensibles aux fluoroquinolones. Mais, une large partie des *Staphylococcus aureus* nosocomiaux et des staphylocoques à coagulase négative sont aussi résistants à la ciprofloxacine et aux autres fluoroquinolones : en France, 4% en 1984 et 99% en 1995 des *Staphylococcus aureus* Méthi-R étaient résistants à la pefloxacine (3).

Beaucoup des pneumocoques Pén-R sont sensibles aux fluoroquinolones les plus récentes. Les nouvelles fluoroquinolones, particulièrement lévofloxacine, sparfloxacine, trovafloxacine, moxifloxacine, gatifloxacine et gemifloxacine sont plus actives sur ces souches que la ciprofloxacine ou l'ofloxacine (4). Les autres pathogènes respiratoires, légionnelles, mycoplasmes et chlamydiae, sont fortement sensibles à ces nouvelles molécules qui sont commercialisées en visant le traitement des infections pulmonaires chez l'adulte. Chez l'enfant, cette attitude serait très discutable. L'émergence progressive de souches de pneumocoques résistants aux fluoroquinolones chez l'adulte est un phénomène encore limité, de l'ordre de 1% en France et de 3% au Canada, mais qui pourrait s'accroître (13).

L'accroissement des résistances aux fluoroquinolones est lié à leur large utilisation. La limitation de leur prescription en pédiatrie a probablement contribué à réduire la fréquence des résistances, pour les pneumocoques et les colibacilles en particulier. Sur le plan de l'écologie bactérienne, l'interdiction pédiatrique de leur emploi en première intention est probablement une excellente chose.

Très peu de données pharmacologiques sont disponibles chez l'enfant et elles concernent largement la ciprofloxacine. Peltola (7) a montré que la demi-vie de la ciprofloxacine est plus longue chez les enfants de moins de 1 an que chez les plus âgés (2,73 versus 1,28 heures). Cependant, il n'a pas été observé de différence dans la concentration maximale, et une voire deux prises par 24 h chez le nourrisson de moins de 1 an est certainement suffisante. Pour les enfants les plus âgés, la plupart des études pharmacologiques ont été conduites dans la mucoviscidose. La clearance, après absorption intraveineuse, est plus importante que chez l'adulte. Les doses recommandées, en cas de mucoviscidose, sont donc supérieures aux doses habituelles. Chez les enfants indemnes de mucoviscidose, la dose de ciprofloxacine généralement recommandée est de 20 mg/kg/j en 2 prises. Un seul essai pédiatrique a été publié sur la gatifloxacine. Aucun effet secondaire n'a été enregistré chez les 88 enfants explorés et une dose de 10 mg/kg, une fois par jour est recommandée (15).

EFFETS SECONDAIRES

Accidents extra-articulaires.

En dehors des atteintes articulaires qui motivent leur contre-indication en pédiatrie, les fluoroquinolones peuvent entraîner des effets secondaires variés. Certains sont très peu fréquents mais suffisamment graves pour avoir entraîné leur retrait du marché. Le tableau I montre les fluoroquinolones retirées récemment du commerce, ou avec une restriction d'emploi comme pour la sparfloxacine. Il s'agit d'accidents peu fréquents ou très rares mais totalement imprévisibles par les essais cliniques importants et bien conduits qui ont précédé la mise sur le marché : allongement du QT et troubles du rythme sévères pour la grépafloracine, insuffisance hépatique grave pour la trovafloxacine.

Des troubles gastro-intestinaux mineurs (diarrhées, nausées ou douleurs abdominales) ont été rapportés chez 2 à 4 % des enfants recevant des fluoroquinolones (16, 17), chiffre proche de ce qui est décrit chez l'adulte. Les atteintes urinaires, dysurie ou élévation de la créatinine, sont très rares et les néphrites interstitielles, exceptionnelles.

La photosensibilisation est possible chez l'enfant comme chez l'adulte. Elle est plus fréquente avec la sparfloxacine, mais possible avec toutes les fluoroquinolones. Enfin, l'utilisation chez le nourrisson pourrait provoquer une coloration verte des dents définitives mais cela n'a été rapporté que dans une seule publication (18).

L'acidose aiguë grave a été décrite chez le nouveau-né ou le très jeune nourrisson avec l'acide nalidixique, mais aucune observation ne semble rapportée avec les fluoroquinolones. Une hémolyse au cours d'un déficit en G6PD a été rapportée, mais il est difficile de faire la part entre la toxicité de la molécule et la maladie sous-jacente.

Les hypertension intra-crâniennes sont plus spécifiques de la pédiatrie et posent un réel problème. Elles ont été décrites avec toutes les fluoroquinolones, péfloxacinine, ciprofloxacine, à tous les âges de la vie, et beaucoup plus fréquemment que chez l'adulte (19,20). Les hypertension intra-crâniennes, très connues avec l'acide nalidixique, sont généralement transitoires. Elles sont importantes à considérer si les fluoroquinolones sont utilisées dans les méningites. Dans les méningites néonatales à entérobactéries, leur utilisation est probablement justifiée par leur rôle dans la prévention des abcès cérébraux, mais ces accidents sont possibles (21). Les essais incluant les méningites de l'enfant avec de futures fluo-

roquinolones actives sur les pneumocoques résistants et les méningocoques devront prendre en compte la possibilité d'une hypertension intracrânienne et l'inclure systématiquement dans les programmes de surveillance. D'autres accidents neurologiques, atteintes périphériques, en particulier des dysesthésies, ont été décrits chez l'adulte avec certaines fluoroquinolones, en particulier la péfloxacine et la sparfloxacine.

Complications articulaires.

Toutes les quinolones et toutes les fluoroquinolones, peuvent provoquer des arthropathies au niveau des grosses articulations porteuses chez les animaux jeunes de différentes espèces. Ces arthropathies expérimentales sont généralement réversibles et sont marquées par un épanchement articulaire et des douleurs (22). L'importance des arthropathies diffère grandement selon les molécules et selon les espèces (23). Les souris sont complètement insensibles à l'arthrotoxicité des quinolones, tandis que les chiens y sont beaucoup plus sensibles, particulièrement le jeune chien beagle (24).

Les études cliniques rapportant chez l'enfant les effets secondaires articulaires des fluoroquinolones sont difficiles à interpréter car elles sont inhomogènes. La plupart des séries concernent des enfants traités pour une surinfection pulmonaire de la mucoviscidose et la mucoviscidose elle-même peut entraîner des arthropathies. De plus, les différentes fluoroquinolones ont un potentiel d'arthrotoxicité différent. La principale quinolone employée chez l'enfant est la ciprofloxacine en raison des surinfections à pyocyaniques de la mucoviscidose. Elle semble moins arthrotoxique que les autres fluoroquinolones (2, 23-25).

Plusieurs études (26, 27) ont comparé des groupes d'enfants traités par l'acide nalidixique à des témoins appariés. Il n'y a pas de différence entre les patients recevant de l'acide nalidixique et les autres. Les croissances staturo-pondérales sont identiques. Chisky a rassemblé les observations de 634 enfants (16) et cette série a été complétée par Hampel qui a collecté dans plusieurs pays 1 795 observations d'enfants qui avaient reçu 2 030 traitements par la ciprofloxacine (17). Les arthralgies ont été observées chez 1,5 % des enfants, 60 % de ces arthralgies survenant chez des malades ayant une mucoviscidose. Ces arthralgies ont toujours été transitoires. De même, une autre série, colligée par Kuhn et portant sur 396 patients atteints de mucoviscidose, a enregistré des arthralgies transitoires chez seulement 10 patients (28). Au total, il semble qu'avec la ciprofloxacine le chiffre de 1 à 2 % d'arthralgies chez les enfants soit identique à celui retrouvé chez l'adulte (23, 29). Les arthralgies sont généralement transitoires et sans séquelles, même si un épanchement articulaire est possible.

La péfloxacine a une toxicité articulaire plus importante (23). Des atteintes articulaires sévères et parfois persistantes ont été décrites chez l'enfant et chez l'adulte (22, 23, 30). Surtout, la péfloxacine a été à l'origine, particulièrement en France, d'un nombre important de tendinites, et même de ruptures du tendon d'Achille (30). Cela a surtout été observé chez des adultes ayant une infection urinaire ou une prostatite, traitée de façon prolongée, et ayant un certain

Tableau I - Retrait des fluoroquinolones.

	Effets secondaires	Fréquence
1992 Temafloxacine	« Temaflo syndrome » Choc, hémolyse, insuffisance rénale	1/3500
1995 Sparfloxacine (usage réduit)	Phototoxicité	2/100
1999 Trovafloxacine	Insuffisance hépatique	0.006/100
1999 Grépafloracine	Intervalle QT augmenté morts subites	0.0016/100

degré d'insuffisance rénale. Il est possible que les doses conseillées soient trop importantes.

Au total, dans les seules séries pédiatriques importantes qui permettent de juger des effets articulaires concernant la ciprofloxacine, il ne semble pas que ceux-ci soient plus importants que ceux observés chez l'adulte avec cet antibiotique (23, 35, 36). L'expérience pédiatrique avec les autres fluoroquinolones, norfloxacine, ofloxacine et péfloxacine est trop limitée pour apporter des conclusions définitives, mais elles semblent plus art h r o t o x i q u e s que la ciprofloxacine.

Le principal problème pour juger des effets secondaires est que les pédiatres ne signalent pas, de façon systématique, l'utilisation réelle qu'ils font des fluoroquinolones et la présence ou l'absence d'effets secondaires.

INDICATIONS POTENTIELLES EN PEDIATRIE.

Plusieurs types d'indications ont été définies par une commission de pédiatres de l'*International Society of Chemotherapy* (33) et par le comité des maladies infectieuses de l'*American Academy of Pediatrics*. Les indications envisagées sont du même ordre. Elles concernent principalement les infections pulmonaires à pseudomonas de la mucoviscidose, les infections à germes à gram négatif multi-résistants, en particulier chez les malades ayant une dépression immunitaire ou au cours d'une chimiothérapie, les infections urinaires compliquées, les infections gastro-intestinales à salmonelles ou shigelles multi-résistantes, et éventuellement certaines ostéomyélites chroniques et otites chroniques suppurées, et les infections à mycobactéries multirésistantes qui ne concernent qu'un nombre limité de malades.

La mucoviscidose.

Le lien entre dégradation de la fonction respiratoire et infection à bacilles pyocyaniques est parfaitement établi. Les données actuelles montrent également que la précocité de l'acquisition de cette infection est un facteur pronostique péjoratif. Les fluoroquinolones et, en particulier la ciprofloxacine, sont des médicaments majeurs car, pour la première fois, ils permettent un traitement anti-pyocyanique par voie orale. Cette indication est maintenant admise par tous et le regroupement des malades dans des services spécialisés, permet l'utilisation de protocoles précis.

Les études publiées montrent au moins une équivalence entre les traitements intraveineux associant bêta-lactamines et aminosides et les traitements par ciprofloxacine par voie orale et, souvent, une supériorité des fluoroquinolones (34). Les habitudes peuvent changer d'un groupe à l'autre mais deux types de traitements se dessinent : ciprofloxacine orale, soit en relais des bêta-lactamines intraveineuses actives sur le pyocyanique, soit en association avec des antibiotiques inhalés. Mais, dans tous les cas, le confort de la prise orale de ciprofloxacine apporte une amélioration spectaculaire de la qualité de vie de l'enfant. Cette indication étroite et spécifique commence à être acceptée dans de nombreux pays.

Neutropénies fébriles et immunodépression.

Chez l'adulte neutropénique fébrile, des essais concernant les fluoroquinolones ont été menés en comparaison avec les bêta-lactamines associées aux aminosides en traitement probabiliste de première intention. Les seuls cas qui peuvent éventuellement se discuter concernent les malades externes avec fièvre et neutropénie sans signe de gravité, où la ciprofloxacine pourrait être utile (35, 36) mais les recommandations actuelles, chez l'adulte comme chez l'enfant, excluent l'utilisation en première intention. La situation est totalement différente chez les immunodéprimés ou les neutropéniques fébriles hospitalisés avec un risque vital où l'utilisation des fluoroquinolones, à titre compassionnel ou guidé par l'antibiogramme s'impose souvent en raison de la gravité de l'état du patient.

L'utilisation des fluoroquinolones en prophylaxie chez le neutropénique est déconseillée chez l'enfant comme chez l'adulte.

Infections néo-natales graves.

Les échecs des traitements classiques des infections néo-natales sont souvent dus à des germes multirésistants impliquant principalement les entérobactéries. Le risque de méningite et surtout d'abcès cérébraux avec une évolution prolongée est important. Les quinolones apportent des possibilités thérapeutiques dans ces cas et des traitements prolongés sont souvent nécessaires. L'effet est particulièrement net dans les infections néonatales à salmonelles, à *Enterobacter* sp, voire à *Escherichia coli* K1. Il s'agit là d'indications rares mais qui s'imposent souvent par la gravité du tableau et les particularités des germes en cause (37-39).

Une autre indication à envisager est l'emploi de fluoroquinolones dans les cas de méningites à bacille gram négatif de la période néonatale. Leur bonne pénétration intracérébrale pourrait contribuer à réduire le nombre d'abcès cérébraux séquellaires.

Une autre contrainte en période néo-natale est la difficulté, en raison de leur toxicité cardiaque, d'utiliser des macrolides par voie intraveineuse, en particulier l'érythromycine (40). Chez les nouveau-nés avec troubles digestifs et infectés par *Ureaplasma*, les fluoroquinolones sont souvent la seule solution possible. D'une façon générale, chez les nouveau-nés en réanimation comme chez les enfants plus grands en détresse vitale, il s'agit de traitement de deuxième intention après échec d'une antibiothérapie initiale et l'état clinique impose ce type de traitement qui est souvent le seul possible.

Les infections ORL.

Les otites externes, où les bacilles pyocyaniques sont fréquents, peuvent bénéficier d'un traitement par fluoroquinolones en application locale, indication reconnue et autorisée (41).

Les otites chroniques suppurées durant plus de 6 semaines avec perforation ou drain transtympanique sont parfois dues au bacille pyocyanique et les fluoroquinolones sont alors le seul traitement possible, compte tenu des risques

locaux et intracranien. L'émergence de souches de bacilles pyocyaniques qui deviennent résistantes à la ciprofloxacine est cependant possible dans ces cas (42).

Un comité d'experts a recommandé à la FDA des études pédiatriques portant sur les fluoroquinolones orales dans les otites chroniques suppurées et des otites externes prolongées. Ce comité a également demandé des études dans le cas d'otites récidivantes en cas d'échec de traitement antérieur. Si cette indication devait être retenue, elle exposerait alors à des dérives évidentes. Il est fréquent de retrouver des bacilles pyocyaniques à un prélèvement d'oreille car ceux-ci sont saprophytes du conduit auditif externe. Dans ces conditions, le praticien risque d'accepter, sans esprit critique, un résultat bactériologique identifiant seulement un germe commensal et de prescrire des fluoroquinolones inutiles et potentiellement dangereuses.

Infections urinaires.

Il s'agit d'une des principales indications des fluoroquinolones chez l'adulte mais seulement peu de séries ont été publiées en pédiatrie (43, 44). Dans une des études, plusieurs bactériuries à germes résistants aux fluoroquinolones sont apparues (entérocoques et pyocyaniques) dans les suites du traitement, surtout quand il a été renouvelé (43). Cela est également rapporté en Espagne chez l'adulte (5). Leur prescription s'impose le plus souvent en raison de la gravité de l'infection et des contraintes du terrain : uropathies malformatives surinfectées à germes résistants, suites de greffe rénale ou germes multirésistants au cours des récidives. Cette utilisation est justifiée par l'absence d'autres antibiotiques actifs et permet aux enfants de bénéficier d'une thérapie orale quand un traitement long et adapté est nécessaire. Il est regrettable que les pédiatres qui les utilisent de la sorte ne publient pas leurs résultats, en particulier le nombre d'effets secondaires chez ces enfants avec une fonction rénale défaillante.

Infections gastro-intestinales.

Les fluoroquinolones ont une concentration importante dans les selles, qui varie peu au cours de la diarrhée. D'autre part, les concentrations intra-biliaires et intra-phagocytaires sont élevées, ce qui en fait des médicaments particulièrement adaptés au traitement des salmonelloses. Enfin, l'augmentation des résistances des salmonelles et des shigelles aux bêta-lactamines élargit leur champ d'application.

Infections à salmonelles.

Plusieurs études ont été consacrées aux traitements des infections à salmonelles de l'enfant par les fluoroquinolones. Il faut cependant différencier les formes sévères, c'est-à-dire les fièvres typhoïdes et les infections extra-intestinales à salmonelles, où les fluoroquinolones s'imposent souvent et les gastroentérites à salmonelles non typhoïdiques où leur indication est plus limitée.

Au cours de la fièvre typhoïde, les fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine et péfloxacine) sont devenues les médicaments de référence. Elles permettent une réduction considérable des journées d'hospitalisation et une guérison

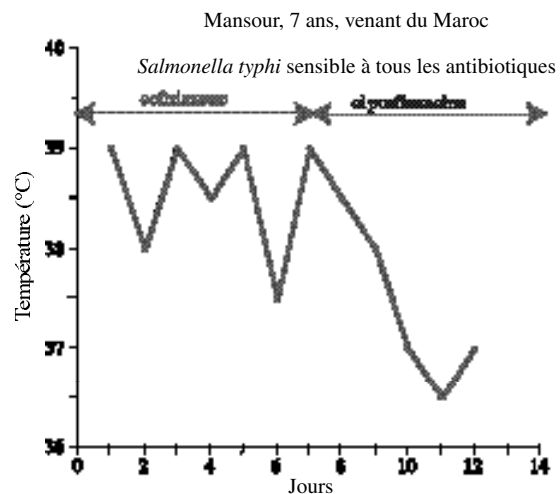


Figure 1 - Echec clinique des bêta-lactamines et efficacité de la ciprofloxacine au cours d'une fièvre typhoïde (Hôpital Saint-Vincent de Paul, 1994).

clinique et bactériologique beaucoup plus rapide que les traitements classiques par les bêta-lactamines. Les fièvres typhoïdes sont plutôt l'apanage des grands enfants et des adolescents et les indications des fluoroquinolones rejoignent celles de l'adulte : elles permettent de raccourcir de façon importante l'hospitalisation (Fig. 1). D'autre part, les souches de *Salmonella typhi* multi-résistantes conduisent à employer les fluoroquinolones, sans effets secondaires, comme dans l'étude pédiatrique de Dutta où l'apyrexie sous fluoroquinolones était obtenue en 3 jours (45).

Les salmonelloses extra-intestinales de l'enfant sont certainement une bonne indication des fluoroquinolones en raison de l'excellente diffusion tissulaire et intra-cellulaire de ces antibiotiques. Green et coll ont traité 53 enfants avec succès pour ces indications, incluant des méningites (46). Les méningites à salmonelles, y compris celles du jeune enfant, imposent souvent un traitement par les fluoroquinolones car elles permettent des concentrations intra-rachidiennes efficaces et une bonne concentration dans le tissu cérébral.

Un autre problème, particulièrement chez le drépanocytaire, est celui des infections osseuses à salmonelles, des vertèbres, des os longs ou des os des mains. On est souvent contraint de traiter par des fluoroquinolones pour disposer de la voie orale quand la souche est résistante ou sa sensibilité inconnue.

Une grande partie des gastro-entérites à salmonelles non typhoïdiques guérissent spontanément. Mais, certains enfants présentent une diarrhée glairo-sanglante avec une fièvre élevée et un risque de bactériémie. Dans ces conditions, il est indispensable de traiter ces malades pour éviter une dissémination extra-intestinale.

Le traitement conventionnel par les bêta-lactamines suffit le plus souvent, mais en raison de la faible pénétration intra-cellulaire de ces antibiotiques, on assiste quelquefois à un échec clinique. Dans ces conditions, en cas d'échec de traitement par les bêta-lactamines, marqué par une persistance de la fièvre ou de la diarrhée, il peut être utile de prescrire un traitement court par les fluoroquinolones (47, 48). Un traitement

oral de 3 jours par ciprofloxacine orale a montré la même efficacité que 3 jours de ceftriaxone en intramusculaire, dans les diarrhées invasives, principalement à shigelles (48).

Le principal problème concernant les salmonelles est celui de l'émergence de souches résistantes aux fluoroquinolones un peu partout dans le monde (8-11). Une surveillance attentive est donc nécessaire, à la fois chez les adultes et les enfants atteints, mais aussi chez les animaux d'élevage, car on sait que les fluoroquinolones sont largement utilisées dans les élevages industriels. Cette pratique contribue à répandre les souches résistantes.

Il n'existe pas de consensus concernant le portage asymptomatique des salmonelles qui, chez l'enfant, peut durer plusieurs semaines après l'épisode aigu et contribue à répandre l'infection. Les fluoroquinolones sont probablement utiles, mais des études supplémentaires sont nécessaires (49).

Infections à shigelles.

L'efficacité du traitement par les fluoroquinolones sur les infections à shigelles a bien été établie chez l'adulte. Mais, peu de travaux ont été consacrés à leur action chez l'enfant. Lolheka a traité 73 enfants infectés par des shigelles avec cotrimoxazole, acide nalidixique ou norfloxacine (50). Les résultats cliniques sont meilleurs dans le groupe des enfants recevant des fluoroquinolones que dans ceux recevant le cotrimoxazole.

Les fluoroquinolones réduisent la durée de la diarrhée et le temps d'élimination des shigelles dans les selles (51). D'autre part, les fluoroquinolones peuvent devenir indispensables en cas d'épidémies de shigelles résistantes aux bêta-lactamines, à l'acide nalidixique (52). Dans ces situations, on ne peut faire autrement que de prescrire des fluoroquinolones, même chez l'enfant.

Un des points les plus importants dans le traitement des shigelloses est celui de la possibilité de traiter par une dose unique de fluoroquinolone. Bennish a montré que la ciprofloxacine en dose unique permet une guérison chez l'adulte dans plus de 90 % des cas (53). Nous avons utilisé la péfloxacin en dose unique chez l'enfant avec les mêmes résultats qu'un traitement de 3 jours (54). En raison de la toxicité de la péfloxacin, nous utilisons maintenant la ciprofloxacine en dose unique qui semble donner des résultats identiques.

Infections à mycobactéries

Les fluoroquinolones ont une excellente activité bactéricide contre la plupart des mycobactéries, avec des concentrations sériques et intra-tissulaires adéquates (55). La plupart des publications concernent la ciprofloxacine et l'ofloxacine chez des adultes. Elles ont une bonne activité initiale contre *Mycobacterium tuberculosis* mais ne peuvent être utilisées seules car les échecs et les rechutes sont alors fréquents. Ce n'est jamais un antibiotique de première intention. Il doit être réservé aux souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide. Généralement, les fluoroquinolones sont associées à un traitement de seconde intention, généralement pyrazinamide et éthambutol (55). Les résistances de *Mycobacterium tuber-*

culosis aux antibiotiques varient considérablement selon les pays et selon le statut d'infection à VIH. Dans les zones de multi-résistance, leur utilisation doit être rigoureuse, dictée par l'antibiogramme après isolement de la mycobactérie. Dans le cas où on est contraint de les utiliser chez l'enfant, le traitement doit être décidé en commun avec les médecins des services de santé publique et de bactériologie concernés, pour éviter l'apparition de nouvelles résistances. Le traitement probabiliste par les fluoroquinolones en l'absence de données bactériologiques précises est à proscrire.

Quant au problème de la prophylaxie par les fluoroquinolones, généralement en combinaison avec le pyrazinamide, elle n'est pas admise par tous et concerne essentiellement l'adulte.

Dans certains cas d'infections à mycobactéries atypiques, les fluoroquinolones peuvent être indispensables. Là encore, elles doivent être utilisées comme éléments d'une multi-thérapie avec un contrôle rigoureux, et l'aide des laboratoires de bactériologie habitués aux infections à mycobactéries atypiques, toujours d'interprétation difficile. L'efficacité des fluoroquinolones est certaine, mais leur contribution réelle à la guérison est difficile à établir dans la mesure où elles sont utilisées en multi-thérapie.

Méningites, infections du système nerveux central et autres infections.

Les méningites à entérobactéries, en particulier les méningites à salmonelles, imposent souvent le recours aux fluoroquinolones. Le cas des entérobactéries en période néo-natale n'est pas définitivement tranché et certains ont pu proposer des fluoroquinolones. Par contre, en cas de méningite à salmonelles elles apparaissent comme la seule solution possible.

Pour les méningites communautaires habituelles, un grand espoir avait été fondé sur les nouvelles générations de fluoroquinolones actives à la fois sur les méningocoques, les pneumocoques et l'hémophilus (56). Malheureusement, le retrait du marché de la trovafloxacine a empêché la finalisation d'essais cliniques particulièrement encourageants. Les résultats préliminaires ont été publiés à l'ICAAC 2000 et ont montré, chez 312 enfants, que la trovafloxacine avait la même efficacité que l'association ceftriaxone ± vancomycine utilisée dans le groupe contrôle, y compris dans les cas de pneumocoques résistants (57).

L'utilisation des fluoroquinolones, en prophylaxie des méningites à méningocoques, semble efficace en éradicant le portage pharyngé, mais cette attitude concerne uniquement l'adulte et l'indication n'est pas admise en Europe (58).

D'autres infections peuvent bénéficier des fluoroquinolones quand d'autres traitements ne sont pas possibles. Les ostéomyélites chroniques peuvent être, dans certains cas, une indication, si le germe n'est pas sensible à d'autres drogues qui peuvent être données par voie orale. Le confort apporté par la prise orale pendant plusieurs mois entraîne parfois la prescription prolongée de fluoroquinolones plutôt que d'imposer des perfusions intra-veineuses quotidiennes à l'enfant. Il est rare que la bactériologie, en dehors des ostéites à salmonelles, conduise chez l'enfant à utiliser des fluoroquinolones.

CONCLUSION

Au total, l'utilisation des fluoroquinolones en pédiatrie est limitée par l'absence de connaissance réelle des effets secondaires. Il est important que les pédiatres publient des séries d'observations de patients traités selon un mode compassionnel montrant la tolérance réelle, qui peut être tout à fait différente selon la molécule et selon les véhicules de maladie envisagés. La fluoroquinolone la plus employée en pédiatrie est la ciprofloxacine. Elle est moins arthrotoxique que les autres molécules. Sa toxicité générale chez l'enfant semble du même ordre que celle observée chez l'adulte mais les études sont incomplètes.

Les fluoroquinolones sont souvent prescrites en pédiatrie dans des situations de détresse vitale où rien d'autre n'est possible (infection à pyocyaniques, déficit immunitaire sévère, greffe d'organe, infection urinaire compliquée, infection grave à entérobactéries, typhoïde, salmonelles ou shigelles multirésistantes). Dans la plupart des cas, il est exceptionnel de les utiliser comme traitement initial et cette attitude doit certainement être préservée. Les fluoroquinolones doivent être employées chez l'enfant quand aucune autre solution n'est possible, soit parce qu'aucune autre molécule ne peut être donnée par voie orale, soit parce que seules les fluoroquinolones sont actives sur le germe en cause. Mais, d'une façon générale, les indications des fluoroquinolones en pédiatrie ne se discutent qu'après échec d'une antibiothérapie conventionnelle antérieure et dans les cas où aucun autre antibiotique n'est utilisable pour assurer le confort et la guérison du malade. C'est en limitant leur utilisation en pédiatrie qu'on pourra contribuer à limiter l'émergence de résistances bactériennes aux fluoroquinolones.

Sur le plan pratique, quels champs de prescription envisager en zone tropicale chez l'enfant ? La seule indication qui pourrait se discuter en première intention est l'infection sévère à shigelles. En fait, il faudrait disposer rapidement des résultats de laboratoire, ce qui est exceptionnel dans beaucoup d'endroits et oblige à traiter de façon usuelle et probabiliste en première intention. Cependant, en cas d'épidémie prouvée de shigelles, le traitement en dose unique peut rendre de grands services chez l'enfant. La typhoïde est une indication potentielle, en particulier si l'apyrexie tarde avec les bêta-lactamines. Enfin, une indication vraiment importante est constituée par les méningites à gram négatif en période néonatale. Au total, les fluoroquinolones peuvent être employées en pédiatrie en cas d'échec clinique du traitement initial. Il ne faut pas tarder à les prescrire, et elles peuvent alors apporter, dans les infections sévères, de réels bénéfices aux enfants ■

REFERENCES

- 1 - CONROY S, CHOONARA I, IMPICCIATORE P *et Coll* - Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000; **320** : 79-82.
- 2 - ARADOTTIR E, YOGEV R - The use of fluoroquinolones in pediatrics : a reassessment. *Sem Pediatr Infect Dis* 1999; **10** : 31-37.
- 3 - ACAR JF, GOLDSTEIN FW - Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Inf Dis* 1997; **24** : S67-S73.
- 4 - HOOPER DC - New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000; **30** : 243-254.
- 5 - GARAU J, XERCAVINS M, RODRIGUEZ-CARBALLEIRA M *et Coll* - Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43** : 2736-2741.
- 6 - PROSSER BLT, BESKID G - Multicenter *in vitro* comparative study of fluoroquinolones in 25.129 gram-positive and gram-negative clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; **21** : 33-45.
- 7 - GOLDSTEIN FW, ACAR JF - Epidemiology of quinolone resistance : Europe and North and south America. *Drugs* 1995; **49 Suppl 2** : 36-42.
- 8 - BROWN JC, SHANAHAN PMA, JESUDASON MV *et Coll* - Mutations responsible for reduced susceptibility to 4-quinolones in clinical isolates of multiresistant *Salmonella typhi* in India. *J Antimicrob Chemother* 1996; **37** : 891-900.
- 9 - WAIN J, HOA NTT, CHINH NT *et Coll* - Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Vietnam : molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis* 1997; **25** : 1404-1410.
- 10 - HAKANEN A, SIITONEN A, KOTILAINEN P, HUOVINEN P - Increasing fluoroquinolone resistance in salmonella serotypes in Finland during 1995-1997. *J Antimicrob Chemother* 1999; **43** : 145-148.
- 11 - MOLBAK K, BAGGESEN DL, AARESTRUP FM *et Coll* - An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med* 1999; **341** : 1420-1425.
- 12 - WIUFF C, MADSEN M, BAGGESEN DL, AARESTRUP FM - Quinolone resistance among *Salmonella enterica* from cattle, broilers, and swine in Denmark. *Microb Drug Resist* 2000; **6** : 11-17.
- 13 - CHEN DK, MCGEER A, DE AZAVEDO JC, LOW DE - Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999; **341** : 233-239.
- 14 - PELTOLA H, VAARALA M, RENKONEN V *et Coll* - Pharmacokinetics of single-dose oral ciprofloxacin in infants and small children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; **36** : 1086-1090.
- 15 - CAPPARELLI E, LECRETA F, BLUMER J *et Coll* - Single dose safety and pharmacokinetics (PK) of oral gatifloxacin in pediatric patients. Abstract 15, 40th ICAAC, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada.
- 16 - CHYSKY V, KAPILA K, HULLMANN R *et Coll* - Safety of ciprofloxacin in children : Worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. *Infection* 1991; **19** : 289-296.
- 17 - HAMPEL MD, HULLMANN MS, SCHMIDT AD - Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **17** : 127-129.
- 18 - LUMBIGANON P, PENGSAK K, SOOKPRANEC T - Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1991; **10** : 619-620.
- 19 - AUJARD Y, GENDREL D - Les quinolones en pédiatrie. Flammarion ed, Paris, 1994.
- 20 - JACQZ-AIGRAIN E, BRUN P, BENNASR S, LOIRAT C - Side effects of pefloxacin in idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* 1993; **342** : 438-439.
- 21 - BEDUA, NAAR I, FARNOUX C *et Coll* - Hypertension intracrânienne chez un nouveau-né traité par quinolones. *Presse Med* 1998; **27** : 1140-1142.
- 22 - JOB-DESLANDRES C - Toxicité articulaire des quinolones. In « AUJARD Y, GENDREL D - Les quinolones en pédiatrie ». Flammarion ed, Paris, 1994, pp 111-115.

- 23 - LIPSKY BA, BAKER CA - Fluoroquinolones toxicity profiles : a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; **28** : 352-364.
- 24 - BURKHARDT JE, WALTERSPIEL JN, SCHAAD UB - Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; **25** : 1196-1204.
- 25 - MENSCHIK M, NEUMULLER J, STEINER CW *et Coll* - Effects of ciprofloxacin and floxacin on adult human cartilage *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41** : 2562-2565.
- 26 - SCHAAD UB, WEDGWOOD-KRUCKO J - Nalidixic acid in children : retrospective matched controlled study for cartilage toxicity. *Infection* 1987; **15** : 165-168.
- 27 - NUUTINEN M, TURPINEN J, UHARI M - Growth and joint symptoms in children treated with nalidixic acid. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13** : 798-800.
- 28 - KUHN R, KANGA J, PALMEJAR A *et Coll* - Retrospective review of ciprofloxacin for the treatment of acute pulmonary exacerbation in the pediatric CF patient. *Pediatr Pulmonol* 1990; **5** : 246S-252S.
- 29 - WARREN RW - Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16** : 118-122.
- 30 - MEYBOOM RHB, OLSSON S, KNOL A *et Coll* - Achilles tendinitis induced by pefloxacin and other fluoroquinolone derivatives. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 1994; **3** : 185-189.
- 31 - JICK S - Ciprofloxacin safety in pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16** : 130-134.
- 32 - SEGEV S, YANIV I, HAVERSTOCK D, REINHART H - Safety of long-term therapy with ciprofloxacin: data analysis of controlled clinical trials and review. *Clin Infect Dis* 1999; **28** : 299-308.
- 33 - SCHAAD UB, ABDUS SALAM M, AUJARDY *et Coll* - Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14** : 1-9.
- 34 - KUHN R, KANGA J, PALMEJAR A *et Coll* - Retrospective review of ciprofloxacin for the treatment of acute pulmonary exacerbation in the pediatric CF patient. *Pediatr Pulmonol* 1990; **5** : 246S-2452S.
- 35 - FREIFELD A, PIZZO P - Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16** : 140-146.
- 36 - HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP *et Coll* - 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; **25** : 551-573.
- 37 - GREEN SDR, ILLUNGA SM, CHEESBROUGH JS *et Coll* - The treatment of neonatal meningitis due to gram negative bacilli with ciprofloxacin : Evidence of satisfactory penetration into the CSF. *J Infect* 1993; **26** : 253-256.
- 38 - GOEPP JG, LEE CCK, ANDERSON T *et Coll* - Use of ciprofloxacin in an infant with ventriculitis. *J Pediatr* 1992; **131** : 303-305.
- 39 - LE HUIDOUX P, BINGEN E, BEDU A, AUJARDY - Méningites néonatales : place des fluoroquinolones. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Flammarion ed, 1999, Paris, pp 15-26.
- 40 - GOUYON JB, BENOIT A, BETREMIEUX P *et Coll* - Cardiac toxicity of intravenous erythromycin lactobionate in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13** : 840-841.
- 41 - FRADIS M, BRODSKY A, BEN-DAVID J *et Coll* - Chronic otitis media treated topically with ciprofloxacin or tobramycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; **123** : 1057-1060.
- 42 - LANG R, GOSHEN S, RAAS-ROTHSCHILD A *et Coll* - Oral ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children: preliminary experience in 21 children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11** : 925-929.
- 43 - FUJI R, MEGURO H, ARIMASU O *et Coll* - Evaluation of norfloxacin in the pediatric field. *Jpn Antibiot* 1990; **43** : 181-215.
- 44 - VAN WIJK JAE, DE JONG TPVM, VAN GOOL JD *et Coll* - Using quinolones in urinary tract infections in children. *Adv Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; **11** : 157-161.
- 45 - DUTTA P, RASAILY R, SAHA MR *et Coll* - Ciprofloxacin for the treatment of severe typhoid fever in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37** : 1197-1199.
- 46 - GREEN SD, MEWA R, ILLUNGA F *et Coll* - An open study of ciprofloxacin for the treatment of proven or suspected extra-intestinal salmonellosis in African children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; **11** : 181-187.
- 47 - LEIBOVITZ E, JANCO J, PIGLANSKY L *et Coll* - Oral ciprofloxacin vs. Intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19** : 1060-1067.
- 48 - GENDREL D, RAYMOND J, LE GALL MA *et Coll* - Use of pefloxacin after failure of initial antibiotic treatment in children with severe salmonellosis. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1993; **12** : 209-211.
- 49 - J RAYMOND, F MOULIN, J BADOUAL, D GENDREL - Eradication of Convalescent Salmonella Carriage in Children Using Two Oral Doses of Pefloxacin. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1994; : 307-310.
- 50 - LOLEKHA S, VIBULBANDHITKIT S, POOYNARIT P - Response to antimicrobial therapy for shigellosis in Thailand. *Rev Infect Dis* 1991; **13** : S342-346
- 51 - BHATTACHARYA SK, BHATTACHARYA MD, DUTTA D *et Coll* - Double-blind, randomized clinical trial for safety and efficacy of norfloxacin for shigellosis in children. *Acta Paediatr* 1997; **86** : 319-320.
- 52 - GENDREL D, JL MORENO, NDUWIMANA M *et Coll* - One-dose treatment with pefloxacin for infection due to multidrug-resistant shigella dysenteriae type 1 in Burundi. *Clin Infect Dis* 1997; **24** : 83.
- 53 - BENNISH MI, SALAM MA, KAHN WA *et Coll* - Treatment of shigellosis : III. Comparison of one and two dose ciprofloxacin with standard 5 day treatment. A randomized, blinded trial. *Ann Intern Med* 1992; **117** : 727-734.
- 54 - GUYON P, CASSEL-BERAUD AM, RAKOTONIRINA G, GENDREL D - Short treatment with pefloxacin in madagascan children with shigellosis due to multiresistant organisms. *Clin Inf Dis* 1994; **19** : 1172-1173.
- 55 - ALANGADEN GJ, LERNER ST - The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 1997; **25** : 1213-1221.
- 56 - HOPKINS S, WILLIAMS D, DUNNE M *et Coll* - A randomized, controlled trial of oral or IV Trovafloxacin vs. Ceftriaxone in the treatment of epidemic meningococcal meningitis. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Louisiana, September 1996.
- 57 - SAEZ-LLORENS X, FERIS JM, KLUGMAN KP - Use of quinolone in children with bacterial meningitis (BM). A comparative study of trovofloxacin and ceftriaxone (vancomycin. Abstract 828, 40th ICAAC, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada.
- 58 - GILJA OH, HALSTENSEN A, DIGRANES A *et Coll* - Use of single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of Neisseria meningitidis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37** : 2024-2027.