

Protocoles thérapeutiques des Infections à entérobactéries BLSE Pour les Etablissements de Soins

CYSTITE

L'importance grandissante des résistances aux quinolones, leur impact écologique et la diminution des antibiotiques disponibles impose leur restriction d'utilisation dans les cystites.

Nous sommes ici dans le contexte d'une antibiothérapie documentée basée sur les résultats de l'ECBU, réalisé en cas d'échec de l'antibiothérapie probabiliste dans les cystites simples, et systématiquement en cas de cystite à risque de complication.

Le diagnostic d'une cystite simple repose sur la clinique et la BU. Le traitement probabiliste actuellement recommandé en France est en général efficace sur les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE).

Le traitement d'une cystite à risque de complication (terminologie SPILF 2014) doit être documenté par un ECBU et si possible **initié sur résultat de l'antibiogramme (Afssaps 2008, SPILF 2014).**

En cas d'impossibilité d'attendre le résultat, la nitrofurantoïne ou la fosfomycine (2017) sont recommandées, toutes les deux actives aussi sur la plupart des EBLSE. Depuis 2014, un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, le **pivmecillinam (Selexid[®])** est réintroduit dans l'arsenal thérapeutique et proposé en 2^{ème} intention, en raison de sa bonne efficacité sur l'ensemble des entérobactéries, dont les EBLSE, et de son faible impact sur le microbiote. Il est donc maintenant rendu sur les antibiogrammes, de nouveau remboursé et agréé aux collectivités. Depuis 2018, le **trimethoprim (Delprim[®])**, ancien antibiotique, est réutilisé en raison de son efficacité équivalente à celle du cotrimoxazole dans les cystites à EBLSE mais avec une toxicité moindre. Il n'est actuellement pas validé dans les pyélonéphrites ou les infections urinaires masculines.

Par ordre préférentiel, à adapter à l'antibiogramme :

Cystite simple Cystite de la femme sans facteur de complication	Fosfomycine-trométamol (Monuril[®]) dose unique, à jeun, idéalement au coucher Pivmecillinam (Selexid[®]) 5 jours
Cystite à risque de complication : grossesse, > 75 ans, ou terrain immunodéprimé, ou anomalie fonctionnelle ou anatomique urologique, ou clairance < 30 Rappel : la cystite chez l'homme « n'existe pas » toujours évoquer une prostatite.	Pivmecillinam (Selexid[®]) 5j-7j Nitrofurantoïne* (Furadantine [®]) 7 j Fosfomycine-trometamol** (Monuril [®]) 1 sachet J1-J3-J5 Trimethoprim (Delprim[®])*** 5j Amoxicilline acide clavulanique (Augmentin[®]) 7J Cotrimoxazole (Bactrim fort[®])*** 5 j Ciprofloxacine (Ciflox[®]) 5 j si bactérie sensible aux quinolones de 1 ^{ère} génération (acide nalidixique) à utiliser seulement en l'absence d'alternative

**La nitrofurantoïne a fait l'objet d'une mise en garde de l'ANAES en Mars 2012 en raison d'effets indésirables graves survenus lors des traitements prolongés et ne doit plus être prescrite en prophylaxie. Par ailleurs, il existe un risque d'effet secondaire immuno-allergique en cas de répétition trop fréquente de ce traitement. Elle vient d'être retirée des protocoles pédiatriques. [Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - Lettre aux professionnels \(12/03/2012\)](#) (117 ko) Dans les recommandations récentes de la SPILF 2014 sur les Infections urinaires communautaires de l'adulte, la nitrofurantoïne est réhabilitée, en raison des résistances < 5% à ce produit, ainsi qu'en raison de son faible impact sur le microbiote. Cependant les*

mises en garde persistent : attention à la prescription chez le sujet âgé, pas de durée > 10jours, et plus en prophylaxie au long cours.

***La fosfomycine-trometamol peut être prescrite pour les cystites à risque de complication, en probabiliste et en documenté depuis 2017. En cas de BLSE notamment, un traitement par 3 sachets est recommandé.*

****Le triméthoprime et cotrimoxazole sont à éviter au cours du premier trimestre chez la femme enceinte, et si allaitement.*

PYELONEPHRITE (PNA simple ou à risque de complication, mais sans signes de gravité)

Le traitement d'une PNA étant probabiliste et reposant en général sur une céphalosporine de 3^{ème} génération parentérale ou la ciprofloxacine *po* (en l'absence de prise depuis 6 mois), voire un aminoside, il s'agit ici d'une **réadaptation au rendu du résultat de l'antibiogramme**.

Par ordre préférentiel, à adapter à l'antibiogramme (les carbapénèmes doivent être réservés aux situations où il n'existe aucune autre alternative).

Pyélonéphrite	Cotrimoxazole (Bactrim fort® *) Ciprofloxacine (Ciflox®) si bactérie sensible aux quinolones de 1 ^{ère} génération (acide nalidixique) PO si possible Amoxicilline acide clavulanique (Augmentin®)** Piperacilline-tazobactam (Tazocilline®)** Céfoxitine IV Témocilline (Negaban®)IV, IM Amiklin IV, IM Gentamicine IV, IM Imipénème (Tienam®) IV Meropénème (Méronem®) IV Ertapénème (Invanz®) IV, IM, SC***
----------------------	--

** Le cotrimoxazole est à éviter au cours du premier trimestre chez la femme enceinte, et si allaitement.*

***Sans demande de CMI à la tazocilline ou à l'amoxicilline acide clavulanique selon les recommandations EUCAST 2018*

**** En relai après 48h d'un autre traitement*

PYELONEPHRITE avec signes de gravité : sepsis sévère ou choc septique ou indication de drainage.

Le traitement probabiliste d'une PNA grave est l'association C3G parentérale + amikacine
En cas d'antécédent de colonisation ou d'infection urinaire à EBLSE < 6 mois, ce traitement probabiliste sera alors l'association **tazocilline + amikacine**

En cas de choc septique, avec au moins un **facteur de risque d'infection urinaire à EBLSE*** : **carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine (48h)** puis réévaluation.

Durée de traitement des PNA

- PNA simple

7j si bêta-lactamine parentérale ou fluoro-quinolone

5j si aminoside en monothérapie

10j dans les autres cas

- **PNA à risque de complication**

10j (évolution rapidement favorable) à 14j

Au cas par cas (abcès..) rares indications de traitement prolongé

***Facteurs de risque de EBLSE :**

Antibiothérapie par fluoroquinolones, C3G ou BL + inh Blactamases dans les 6 mois

Voyage récent en zone d'endémie

Hospitalisation dans les 3 mois

Atcd d'infection ou colonisation par EBLSE

Vie en Long séjour

Port d'une sonde urinaire à demeure

Infections urinaires récidivantes

IPP

PROSTATITE/ Infection Urinaire masculine

Le traitement d'une prostatite aiguë fébrile étant probabiliste et reposant en général sur une céphalosporine de 3^{ème} génération parentérale, il s'agit ici d'une **réadaptation au rendu de l'antibiogramme**.

Devant une prostatite aiguë sans signes de gravité ou chronique, le traitement ne doit pas être probabiliste mais reposer sur la documentation.

Seuls le Cotrimoxazole et les Fluoroquinolones pénètrent bien dans le parenchyme prostatique. En cas de résistance à ces molécules, le risque d'échec est important, et le traitement nécessite une voie IV plusieurs semaines et donc la pose d'un cathéter central-picline-midline et d'un avis d'expert.

Par ordre préférentiel, à adapter à l'antibiogramme :

Prostatite	Cotrimoxazole (PO Bactrim fort® ou IV)* Ciprofloxacine (Ciflox®) si bactérie sensible aux quinolones de 1 ^{ère} génération (acide nalidixique) PO si possible Céfoxitine IV si <i>E.coli</i> Témocilline IV (Negaban®) ou IM Imipénème (Tienam®) IV Ertapénème (Invanz®) IV en relais de l'Imipénème
-------------------	--

** Le cotrimoxazole peut être responsable d'effets secondaires graves et nécessite une surveillance attentive clinique (effets cutanés, digestifs) et biologique (cytopénie, hyperkaliémie, insuffisance rénale, ..)
En cas de traitement prolongé et selon le terrain, une supplémentation en acide folinique est licite.*

Avis infectiologue et urologue recommandés (dépistage et traitement de l'hypertrophie prostatique et évaluation du Résidu post mictionnel ou d'une anomalie urologique)

Durée de traitement

14 jours si prostatite aiguë et utilisation de cotrimoxazole ou de fluoroquinolone

21 jours en l'absence d'utilisation de cotrimoxazole ou fluoroquinolone

Des durées prolongées (6 semaines) peuvent être indiquées pour des prostatites chroniques sur avis d'expert

Infection intra-ABDOMINALE avec présence documentée de EBLSE :

Durée totale de traitement : 7 jours à 10 jours (sauf abcès)	<i>Infection mono microbienne</i> Cotrimoxazole (Bactrim fort® ***) Ciprofloxacine (Ciflox®) si bactérie sensible aux quinolones de 1 ^{ère} génération (acide nalidixique) PO si possible <i>Infection poly microbienne à germes S, et sur avis expert</i> Amoxicilline acide clavulanique (Augmentin®) si CMI ≤ 8mg/l* Piperacilline-tazobactam (Tazocilline®) si CMI ≤ 8mg/l* Céfoxitine IV si <i>E.coli</i> Imipénème (Tienam®) IV Ertapénème (Invanz®) IV, IM, SC***** en relai d'imipénème Tigecycline (Tigacyl®) IV De nouvelles molécules (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam) peuvent parfois être utilisées en alternative aux carbapénèmes
---	---

* « Les Enterobacteriaceae productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une entérobactérie productrice de BLSE, il y a lieu de mesurer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire » Eucast 2018

Infection sans point d'appel clinique/ bactériémie et avec signes de GRAVITE

Débuter par une **bithérapie** :

Imipénème (ou Meropénème si infection neurologique ou si hémofiltration)

+

Amikacine (48h) ou Fosfomycine IV (Fosfocine®) si aminoside contre-indiqué

Ce protocole thérapeutique est également recommandé en probabiliste si présentation sévère, en situation nosocomiale ou liée aux soins, en cas de facteur de risque de présence de EBLSE.

Durée fonction du diagnostic et du terrain, **réévaluation impérative à la 48-72^{ème} heure**. Relais par une autre molécule dès qu'amélioration clinique et biologique, selon les données de l'antibiogramme.

Durée moyenne du traitement d'une bactériémie : 7-10 jours

COLONISATION = présence de EBLSE en portage anal, ou dans le cadre de bactériurie asymptomatique, ou de colonisation de plaie ou pharyngée.

Pas de traitement antibiotique

Exception : bactériurie asymptomatique dans les situations suivantes : grossesse, neutropénie, avant manœuvre urologique.

La survenue d'une infection à EBLSE témoigne en général d'un portage au niveau digestif.

Il n'y a aujourd'hui aucune recommandation officielle sur le **suivi du portage** de EBLSE au niveau rectal. Le dépistage de ce portage se fait par écouvillonnage rectal ou analyse de selles, en précisant pour le laboratoire « dépistage BMR ».

En établissement de soins, levée des précautions complémentaires contact possible si prélèvement négatif. Au domicile, conseils d'hygiène simples (cf fiche CLIN)

Il n'y a actuellement aucune recommandation pour une décolonisation digestive ciblée des EBLSE. Certains travaux (rifaximine, greffe fécale) pourraient conduire à des pistes thérapeutiques.

POSOLOGIES DES ANTIBIOTIQUES

	Modalités d'administration	CI > 90	60-90	30-60	15-30	< 15 et hémodialyse
Amikacine	IV en perfusion de 30 min IM	20-30 mg/kg/j	Idem, mais bien respecter la dose unique et peser la balance bénéfiques / risques Si dialysé : prévoir la dialyse 4h après			
Céfoxitine	IV en perfusion de 5 min	2 gr x 3/j ou 4/j(>80kg)		2 x 2/j	1 gr x 2/j	
Ciprofloxacine	PO IV	500mg x 2 400mg x 3			500mg/24h 400mg/24h	
Cotrimoxazole	PO au cours du repas IV	800/160 mg x 2/j si < 80 kg, sinon 3/j 2 amp x 2 si < 80kg, x 3 si >			800/160 mg x 1/j	800/160 mg après chaque séance de dialyse
Ertapénème	IV en perfusion de 30 min IM ou SC (hors AMM en France)	1 à 2 gr/j				0.5 g/j (hors AMM)
Fosfomycine-trométamol	PO à jeun					CI
Fosfomycine	IV en perfusion de 4 heures	4 gr x 3/j		4 gr x 2/j	4 gr toutes les 36h	2 gr après dialyse
Gentamycine	IV en perfusion de 30 mn IM	3-8 mg/kg/j		DU	DU	DU
Imipénème	IV en perfusion de 60 min 3-4 perf/j	50 mg/kg/j, sans dépasser 4 gr/j		30 mg/kg/j	20 mg/kg/j	12.5 mg/kg/j
Méropénème	IV en perfusion de 3h	2 gr x 3/j		2 gr x 2/j	1 gr x 2/j	0.5 x 2/j
Nitrofurantoïne	PO	100 mg x 3/j				CI
Témocilline *	IVD ou perfusion	2 g x 2 ou 3/j		1g x 3		
Trimethoprim	PO	300mg/j 3 à 5j				?