



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 AVRIL 2021

ofloxacin, ciprofloxacin
MONOFLOCET – OFLOCET, 200 mg, comprimé
CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable
CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la cystite aiguë simple et dans le traitement de la cystite à risque de complication de la femme.

Le Service Médical Rendu est désormais insuffisant dans ces indications.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) actualisées en 2017, les fluoroquinolones ne sont plus recommandées dans la prise en charge de la cystite aiguë simple ou à risque de complication de la femme. La HAS, dans ses fiches pratiques publiées en 2016, avait déjà exclu les fluoroquinolones dans ses recommandations.

Place des médicaments

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui ne sont plus recommandés dans le traitement de la cystite aiguë simple ou à risque de complication de la femme. Les fluoroquinolones doivent être épargnées afin de limiter le risque d'apparition de résistance. Ainsi, les spécialités OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable, MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé, CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable et CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable n'ont plus de place dans la prise en charge de ces infections.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Réévaluation du SMR à la demande de la Commission de la Transparence. |
| Indication concernée | Traitement de la « cystite aiguë non compliquée » ou à risque de complication de la femme. |
| SMR | INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale |
| ASMR | Sans objet. |
| ISP | OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable, MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé, CIFLOX 250 mg comprimé pelliculé sécable et CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui ne sont plus recommandés dans le traitement de la cystite aiguë simple ou à risque de complication de la femme. Ainsi, les spécialités OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable, MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé, CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable et CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable n'ont plus de place dans la prise en charge de ces infections. |
| Population cible | Sans objet. |

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation, à la demande de la Commission de la Transparence des spécialités à base d'ofloxacin ou de ciprofloxacine dans le traitement des cystites (aiguës simples ou à risque de complication) de la femme, à savoir :

- MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé (ofloxacin) ;
- OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable (ofloxacin) ;
- CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable (ciprofloxacine) ;
- CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable (ciprofloxacine).

La place de l'ofloxacin et de la ciprofloxacine a été modifiée dans le traitement de la cystite aiguë simple et de la cystite aiguë à risque de complication où les fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacin) ne doivent désormais plus être utilisées.¹

Ce changement de place dans la stratégie thérapeutique avait été pris en considération par la Commission de la Transparence dans l'avis d'inscription du 19 février 2020² de nouvelles présentations de CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable et UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable ainsi que dans l'avis de renouvellement d'inscription de TAVANIC en date 3 avril 2019.³ La Commission avait conclu à un SMR insuffisant pour justifier de la prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la « cystite aiguë simple » (ou cystite non compliquée) et la « cystite aiguë à risque de complication » (ou cystite compliquée) au regard des alternatives disponibles.

Dans l'avis du 19 février 2020, la Commission avait considéré que la portée de l'avis s'applique à l'ensemble des spécialités à base de ciprofloxacine *per os*.

La présente réévaluation a pour objet d'harmoniser les avis de la Commission concernant les fluoroquinolones disposant d'une AMM dans les indications « cystite aiguë simple » et/ou « cystite aiguë à risque de complication » de la femme.

02 INDICATIONS

02.1 MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé

« MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). MONOFLOCET doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacin avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte

MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué en traitement monodose des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte non ménopausée. »

02.2 OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable

« OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacin avant d'initier le traitement.

¹ SPILF. Infections urinaires reco 2017. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-recos-2017_-n.html

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18094_CIFLOX_UNIFLOX_PIS_INS_AvisDef_CT18094.pdf

³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14265_TAVANIC_PIS_RI_Avis2_CT14265.pdf

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte

- Pyélonéphrite aigüe et **infections compliquées des voies urinaires**.
- Prostatite d'origine bactérienne, orchi-épididymite.
- Pathologie inflammatoire pelvienne, en association à d'autres antibiotiques.

Pour les infections mentionnées ci-dessous, Oflocet doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés) :

- **Cystite aigüe non compliquée.**
- Urérite.
- Infections ostéoarticulaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Sinusite aiguë d'origine bactérienne.
- Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique.
- Pneumonie communautaire.

Situations particulières

Inhalation d'anthrax (charbon) : prophylaxie après exposition et traitement curatif.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, 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.

L'emploi d'ofloxacine dans les infections graves, notamment bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*, est déconseillé. »

02.3 CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable et CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable

« CIFLOX est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
 - exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans l'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, CIFLOX doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
 - pneumonies
- Otites moyennes chroniques purulentes
- Exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
 - **Cystite aiguë non compliquée. Dans la cystite aiguë non compliquée, CIFLOX doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.**
 - Pyélonéphrite aiguë
 - **Infections compliquées des voies urinaires**

- Prostatite bactérienne
- Infections de l'appareil génital
 - urétrites et cervicites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
 - orchio-épididymites, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
 - infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif
- Otites malignes externes
- Infections ostéoarticulaires
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif).

La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif).

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire.

Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (voir rubriques 4.4 et 5.1). »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

Il convient de distinguer les différents types de cystites de la femme⁴ :

- la cystite aiguë simple définie comme étant une cystite sans aucun facteur de risque de complication.
- la cystite aiguë à risque de complication définie comme étant une cystite associée à au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.
- la cystite aiguë récidivante qui correspond à au moins 4 épisodes de cystites pendant une période de 12 mois consécutifs sans facteur de risque de complication.

Les facteurs de risque de complication sont la grossesse, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'immunodépression grave, un âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 critères de Fried. Le diabète, type 1 ou 2, n'est pas un facteur de risque de complication.

⁴ [Fiche Mémo HAS Novembre 2016 – Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme](#)
 HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
 Avis version définitive

► **La cystite aiguë simple (ou non compliquée) de la femme** est une infection urinaire bénigne chez la femme dont la guérison est spontanée dans 25 à 45% des cas. Le diagnostic repose sur :

- un diagnostic clinique : absence de fièvre, frissons et lombalgie associée à la présence de signes fonctionnels urinaires tels qu'une pollakiurie, des brûlures et douleurs à la miction et des mictions impérieuses. La présence d'une hématurie macroscopique est fréquente (environ 30%) et ne constitue pas un signe de gravité de l'infection.^{3,4}
- un diagnostic biologique via la recherche positive de leucocytes et de nitrites par la réalisation d'une bandelette urinaire (BU). Il n'est pas recommandé de réaliser un examen cytbactériologique des urines (ECBU) dans le cadre d'une cystite aiguë simple sauf dans le cadre d'une évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence précoce dans les deux semaines).^{5,4}

L'objectif du traitement est l'amélioration des symptômes qui évoluent favorablement en 2 à 3 jours. Le traitement est ambulatoire et l'antibiothérapie probabiliste.⁶

En 2017, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a actualisé ses recommandations sur les antibiotiques concernant les infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.^{7,8} La SPILF recommande actuellement, dans le cas d'une cystite aiguë simple :

- En première intention : fosfomycine-trométamol, dose unique de 3 grammes
- En deuxième intention : pivmécillinam, 400 mg x2/j
- Dans les rares cas où les traitements de première et deuxième intention ne pourraient être utilisés, il est recommandé de proposer un traitement différé selon les résultats d'un ECBU, selon les mêmes modalités que pour les cystites à risque de complication.

Ces recommandations mentionnent que les fluoroquinolones ne sont plus recommandées dans l'indication de la cystite aiguë simple. La HAS, dans ses fiches pratiques publiées en 2016, avait déjà exclu les fluoroquinolones dans ses recommandations.³

Le besoin médical de la cystite aiguë simple (ou non compliquée) de la femme est donc actuellement couvert par la fosfomycine-trométamol et la pivmécillinam.

► **La cystite aiguë à risque de complication (ou cystite compliquée) de la femme** est définie comme étant une cystite associée à l'existence d'au moins un facteur de risque. Le diagnostic repose sur la recherche positive de leucocytes et de nitrites par la réalisation d'une bandelette urinaire (BU). Si la BU est positive, il est recommandé de réaliser systématiquement un examen cytbactériologique des urines (ECBU). La SPILF recommande actuellement^{7,8} :

- Si le traitement peut être différé, les recommandations privilégient une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme après documentation microbiologique :
 - En première intention : amoxicilline
 - En deuxième intention : pivmécillinam
 - En troisième intention : nitrofurantoïne
 - En quatrième intention : fosfomycine – trométamol
 - En cinquième intention : triméthoprim
- Si le traitement ne peut être différé de 24-48h (patiente très symptomatique), les recommandations privilégient une antibiothérapie initiale probabiliste :
 - En première intention : nitrofurantoïne (contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min)
 - En deuxième intention : fosfomycine – trométamolDans ce cas, une adaptation à l'antibiogramme doit être réalisée dès que possible pour avoir le spectre le plus étroit possible.

Le besoin médical de la cystite aiguë à risque de complication de la femme est donc actuellement couvert par les antibiotiques recommandés.

⁵ Fiche Mémo HAS Novembre 2016 – Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme

⁶ ECN Pilly 2020 – Cystite aiguë simple (UE6 – N°157) « Infections urinaires de l'adulte »

⁷ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2017.

⁸ SPILF. Infections urinaires - recommandations 2017 (Publiées en mai 2018). Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-recos-2017 -n.html>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont cités dans les tableaux ci-dessous.

► Indication « Cystite aiguë simple » (ou cystite non compliquée)

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique Oui / Non | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui / Non / en cours |
|---|--------------------------------|---|---|-----------|-------------------|--|
| MONURIL (fosfomycine-trométamol) <i>Zambon France</i> Et ses génériques | Non | « Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère. » | 23 septembre 2015 (Renouvellement d'inscription) | Important | Sans objet | Oui |
| URIDOZ (fosfomycine-trométamol) <i>Lucien Therabel Pharma</i> Et ses génériques | Non | « URIDOZ 3 g, granulés pour solution buvable en sachet est indiqué chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens » | 9 novembre 2017 (Modification des conditions d'inscription - Extension d'indication) | Important | Sans objet | Oui |
| SELEXID (pivmécillinam) <i>Leo Pharma</i> | Non | « SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez la femme adulte dans le traitement d'infections urinaires (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » | 3 octobre 2018 (Inscription - complément de gamme) | Important | Sans objet | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans la cystite aiguë non compliquée, CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable et UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ils ont obtenu un SMR insuffisant dans cette indication pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19 février 2020).⁹

⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18094_CIFLOX_UNIFLOX_PIS_INS_AvisDef_CT18094.pdf

► Indication « Cystite à risque de complication »

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique Oui / Non | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui / Non / en cours |
|---|--------------------------------|---|--|------------------------|---|---|
| CLAMOXYL (amoxicilline) <i>GlaxoSmithKline</i> Et ses génériques | Non | CLAMOXYL est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) : [...] Cystite aiguë [...] | 6 avril 2016 (Renouvellement d'inscription) | Important (ISP majeur) | Sans objet | Oui |
| SELEXID (pivmécillinam) <i>Leo Pharma</i> | Non | « SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez la femme adulte dans le traitement d'infections urinaires (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » | 3 octobre 2018 (Inscription en complément de gamme) | Important | Sans objet | Oui |
| FURADANTINE (nitrofurantoïne) <i>Teva Santé</i> | Non | « FURADANTINE est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de l'âge de 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale. » | 22 mai 2019 (Renouvellement d'inscription) | Important | Sans objet | Oui |
| MONURIL ADULTE (fosfomycine-trométamol) <i>Zambon France</i> Et ses génériques | Non | « Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère. » | 23/09/2015 (Renouvellement d'inscription) | Important | Sans objet | Oui |
| DELPRIM (triméthoprim) <i>DB Pharma</i> | Non | « DELPRIM 300 mg, comprimé est chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi du triméthoprim. Il convient tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » | 22 juin 2016 Inscription | Important | (ASMR V) dans le traitement des cystites aiguës non compliquées | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans la cystite à risque de complication, CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable et UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ils ont obtenu un SMR insuffisant dans cette indication pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19 février 2020).¹⁰

¹⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18094_CIFLOX_UNIFLOX_PIS_INS_AvisDef_CT18094.pdf

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Dans la cystite aiguë simple, les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents, la fosfomycine-trométamol étant recommandée en 1ère intention et le pivmécillinam en 2ème intention.

Dans la cystite à risque de complication, les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments cités dans le tableau.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Les laboratoires concernés par cette réévaluation n'ont fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

06.2 Qualité de vie

Les laboratoires concernés par cette réévaluation n'ont fourni aucune nouvelle donnée relative à la qualité de vie.

06.3 Tolérance

6.3.1 PRAC

En février 2017, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des quinolones et des fluoroquinolones a été instaurée par l'EMA en raison de l'existence d'effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux.¹¹ Les conclusions de cette évaluation ont fait l'objet d'un point d'information en octobre 2018 par l'ANSM.

Par ailleurs, le PRAC a recommandé dans le cadre d'une procédure de signal européen, la diffusion de trois lettres aux professionnels de santé portant d'une part sur l'augmentation des risques rares d'anévrisme aortique et de dissection aortique associée aux quinolones et fluoroquinolones systémiques et inhalés ; d'autre part sur le risque d'effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux et enfin sur le risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques¹².

¹¹ <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>

¹² <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-et-inhalee-risque-de-regurgitation-insuffisance-des-valves-cardiaques>

6.3.2 Données issues du RCP

- MONOFLOCET- OFLOCET (version en vigueur : 18 décembre 2020) :

Depuis la dernière évaluation par la Commission, les RCPs de OFLOCET et MONOFLOCET ont été mis à jour implémentant les conclusions des PSUR et du PRAC.

Révision des indications suite à des effets indésirables graves ou invalidants et potentiellement irréversibles nécessitant la mise à jour des sections 4.1, 4.2, 4.4 et 4.8 :

- Dans la partie « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - Implémentation des résultats d'études épidémiologiques et des recommandations sur le risque d'anévrisme et de dissection aortique chez les patients à risque.
 - Ajout de mise en garde concernant les réactions bulleuses graves telles que le syndrome de Steven-Johnson ou le syndrome de Lyell, les dysglycémies, les troubles de la vision.
 - Révision du verbatim des précautions à prendre en cas d'antécédents de troubles psychotiques et de dysglycémie.
 - Ajout d'informations sur le risque de régurgitation/insuffisance de la valve cardiaque (nouveau signal), de rupture d'anévrisme et de dissection aortique associés à l'utilisation de fluoroquinolones.
- Dans la partie « 4.8. Effets indésirables » :
 - Ajout des effets indésirables suivants : uvéite, dermatite exfoliative, lésions hépatiques graves notamment des cas d'insuffisances hépatiques aiguës parfois mortelles, augmentation de la pression intracrânienne, délire, troubles de la mémoire ; changement de la fréquence indéterminée du coma hypoglycémique à rare ainsi que la possibilité de très rares cas d'effets indésirables graves, persistants, invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples.
 - Ajout d'information sur le risque de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques, d'anévrisme et de dissection aortiques parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales) associés à l'utilisation de fluoroquinolones.

- CIFLOX (version en vigueur : 23 octobre 2020) :

Depuis la dernière évaluation par la Commission et suite aux conclusions du PRAC, il a été ajouté :

- Dans la partie « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - L'utilisation de la ciprofloxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone. Le traitement de ces patients par la ciprofloxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.
 - Révision du verbatim des précautions à prendre en cas d'antécédents de troubles psychotiques et de dysglycémie.
 - La survenue d'événements indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles très rares, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels). Le traitement par la ciprofloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.
 - Implémentation des résultats d'études épidémiologiques et des recommandations sur le risque accru d'anévrisme et de dissection aortique chez les patients à risque après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.
- Dans la partie « 4.8. Effets indésirables » : la mise à jour de ces effets par rapport à la partie 4.4 du RCP. Ajout des effets indésirables suivants : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), coma hypoglycémique, manie y compris hypomanie, colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome) ainsi que la possibilité de très rares cas d'effets indésirables graves, persistants, 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).

6.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Ces spécialités ne font pas l'objet d'un PGR.

6.3.4 Données issues des PSUR

- MONOFLOCET - OFLOCET :

Depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence en date du 15 avril 2015¹³, le laboratoire a déposé le PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) couvrant les périodes du 17 avril 2012 au 16 avril 2015 et du 17 avril 2015 au 16 avril 2018.

Durant cette période, les signaux suivants ont été confirmés et les risques mentionnés dans les RCP/ notices des produits :

- risques importants identifiés : coma hypoglycémique, allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire et torsades de pointes, insuffisance hépatique, augmentation du risque de tendinopathies chez les patients transplantés rein, cœur ou poumon.
- risques non importants identifiés : augmentation de la pression intracrânienne, syncope, fièvre, douleurs, hyperglycémie, dermatite exfoliative, dyspepsie, constipation, rupture du ligament/muscle, pancréatite, pustulose exanthématique généralisée aiguë, uvéite, arthrite, stomatite, flatulence, agueusie.

- CIFLOX :

Depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence en date du 6 janvier 2016¹⁴, le laboratoire a déposé les dernières données de tolérance rapportées du PSUR n°39.0 couvrant la période du 1^{er} février 2013 au 31 janvier 2018 et du PSUR n°40 couvrant la période du 1^{er} février 2018 au 31 janvier 2019. Les signaux suivants pour lesquels un problème de tolérance a été confirmé ont été clos :

- risques importants identifiés : allongement de l'intervalle QTc, hypersensibilité, diarrhée associée aux antibiotiques, y compris colite pseudomembraneuse, hépatotoxicité, exacerbation de la myasthénie grave, tendinite et rupture du tendon, convulsions, réactions psychiatriques, neuropathie périphérique, photosensibilité, sélection d'isolats antibiorésistants, développement de résistances à *N. gonorrhoeae*, arthropathie chez les enfants et les adolescents.
- risques non importants identifiés : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS).

06.4 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM, le nombre de prescriptions est présenté par spécialité princeps (sans tenir compte des génériques) et par année dans le tableau ci-dessous :

| CMA (Cumul mobile annuel) automne | | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--|--|---------|---------|---------|---------|
| OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable* | Total de prescriptions | 365 000 | 320 000 | 246 000 | 265 000 |
| | <i>Cystite sans précision</i> | 34 000 | 35 000 | 32 000 | 32 500 |
| | <i>Cystite aiguë</i> | 22 000 | 22 000 | 17 000 | 20 000 |
| | <i>Proportion de prescription par un médecin généraliste</i> | 80% | 93% | 90% | 92% |
| MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé | Total de prescriptions | 39 000 | 32 000 | 33 000 | 25 000 |
| | <i>Cystite sans précision</i> | 8 000 | 6 400 | 2 500 | 3 500 |
| | <i>Cystite aiguë</i> | 5 500 | 6 200 | 5 500 | 2 400 |

¹³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14054_OFLOCET_MONOFLOCET_PIS_RI_Avis2_CT14054.pdf

¹⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14740_CIFLOX-UNIFLOX_PIS_RI_Avis2_CT14740.pdf

| | <i>Proportion de prescription par un médecin généraliste</i> | 72% | 78% | 51% | 55% |
|--|--|--------|--------|--------|-----------|
| CIFLOX 250 mg comprimé pelliculé sécable | Total de prescriptions | 76 000 | 67 000 | 44 000 | 17 985 ** |
| CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable | Total de prescriptions | 5 000 | 2 500 | 1 500 | 895 |

*Pour rappel, MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé n'est indiqué qu'en traitement monodose des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte non ménopausée.

**Pour information, cette baisse des prescriptions est liée à l'arrêt de commercialisation de cette spécialité.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.^{15, 16}

Pour rappel, un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM¹⁷ concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes. Les fluoroquinolones ont été identifiées comme une classe d'antibiotiques particulièrement génératrice de résistances bactériennes dont la prescription et/ou la dispensation doit être contrôlée par des mesures spécifiques.

Dans l'objectif de préserver l'efficacité de ces traitements, un document à destination des professionnels de santé concernant le bon usage des antibiotiques a été publié par la HAS en 2014.¹⁸

Les recommandations de la SPILF sont résumées en annexe à titre indicatif. Elles sont en cours d'actualisation notamment sur les durées d'antibiothérapie.

Depuis les dernières évaluations par la Commission de la Transparence du 6 janvier 2016 et du 15 avril 2015 respectives aux spécialités CIFLOX et MONOFLOCET-OFLOCET, la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique des cystites aiguës a été modifiée. Dans le traitement de la cystite aiguë simple et de la cystite aiguë à risque de complication, les fluoroquinolones ne doivent désormais plus être utilisées (Cf. annexe).

Ce changement de place dans la stratégie thérapeutique avait été pris en considération par la Commission dans l'avis d'inscription du 19 février 2020¹⁹ portant sur l'inscription de nouvelles présentations de CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable et UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable ainsi que dans l'avis de renouvellement d'inscription de TAVANIC en date 3 avril 2019.²⁰

D'une manière générale, dans les situations où les fluoroquinolones restent recommandées, la Commission rappelle qu'elles ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une quinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 6 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes), chez les personnes âgées, les patients souffrant de troubles rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe ou ceux sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie).

Place dans la stratégie thérapeutique :

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui ne sont plus recommandés dans le traitement de la cystite aiguë simple ou à risque de complication de la femme. Les fluoroquinolones doivent être épargnées afin de limiter le risque d'apparition de résistances.

Ainsi, les spécialités OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable, MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé, CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable et CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable n'ont plus de place dans la prise en charge de ces infections.

¹⁵ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2017.

¹⁶ SPILF. Infections urinaires reco 2017. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-reco-2017_-n.html

¹⁷ ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

¹⁸ HAS. Fiche mémo : principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.

¹⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18094_CIFLOX_UNIFLOX_PIS_INS_AvisDef_CT18094.pdf

²⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14265_TAVANIC_PIS_RI_Avis2_CT14265.pdf

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

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé

8.1.1 Service Médical Rendu

Indication concernée :

- **Traitement monodose des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte non ménopausée**

- ▮ Les cystites aiguës sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes mais peuvent altérer la qualité de vie, s'aggraver en un sepsis sévère (pyélonéphrite) et engager le pronostic vital.
- ▮ La spécialité MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé est un médicament à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge de ces infections. Les fluoroquinolones doivent être épargnées afin de limiter le risque d'apparition de résistances (cf. Rubrique 07. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication. Un impact négatif ne peut être exclu en raison du risque de sélection de résistance et de résistance croisée.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé est insuffisant dans l'indication de la cystite aiguë simple de la femme (« cystite aiguë non compliquée ») pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de la cystite aiguë simple (« cystite aiguë non compliquée ») de la femme et aux posologies de l'AMM.

8.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

08.2 OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable

8.2.1 Service Médical Rendu

Indications concernées :

- **Infections compliquées des voies urinaires**
- **Cystite aiguë non compliquée**

- ▮ Les cystites aiguës sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes mais peuvent altérer la qualité de vie, s'aggraver en un sepsis sévère (pyélonéphrite) et engager le pronostic vital.

- ▶ La spécialité OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge de ces infections. Les fluoroquinolones doivent être épargnées afin de limiter le risque d'apparition de résistances (cf. Rubrique 07. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans ces indications. Un impact négatif ne peut être exclu en raison du risque de sélection de résistance et de résistance croisée.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable est insuffisant dans l'indication de la cystite aiguë simple (« cystite aiguë non compliquée ») et de la cystite aiguë à risque de complication (« infections compliquées des voies urinaires ») de la femme pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de la cystite aiguë simple (« cystite aiguë non compliquée ») et de la cystite aiguë à risque de complication (« infections compliquées des voies urinaires ») de la femme et aux posologies de l'AMM.

8.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

08.3 CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable

8.3.1 Service Médical Rendu

Indications concernées :

- **Infections compliquées des voies urinaires**
- **Cystite aiguë non compliquée**

- ▶ Les cystites aiguës sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes mais peuvent altérer la qualité de vie, s'aggraver en un sepsis sévère (pyélonéphrite) et engager le pronostic vital.
- ▶ La spécialité CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge de ces infections. Les fluoroquinolones doivent être épargnées afin de limiter le risque d'apparition de résistances (cf. Rubrique 07. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans ces indications. Un impact négatif ne peut être exclu en raison du risque de sélection de résistance et de résistance croisée.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable est insuffisant dans l'indication de la cystite aiguë simple (« cystite aiguë non compliquée ») et de la cystite aiguë à risque de

complication (« infections compliquées des voies urinaires ») de la femme pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de la cystite aiguë simple (« cystite aiguë non compliquée ») et de la cystite aiguë à risque de complication (« infections compliquées des voies urinaires ») de la femme et aux posologies de l'AMM.

8.3.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

08.4 CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable

8.4.1 Service Médical Rendu

Indications concernées :

- Infections compliquées des voies urinaires
- Cystite aiguë non compliquée

► Les cystites aiguës sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes mais peuvent altérer la qualité de vie, s'aggraver en un sepsis sévère (pyélonéphrite) et engager le pronostic vital.

► La spécialité CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge de ces infections. Les fluoroquinolones doivent être épargnées afin de limiter le risque d'apparition de résistances (cf. Rubrique 07. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans ces indications. Un impact négatif ne peut être exclu en raison du risque de sélection de résistance et de résistance croisée.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable est insuffisant dans l'indication de la cystite aiguë simple (« cystite aiguë non compliquée ») et de la cystite aiguë à risque de complication (« infections compliquées des voies urinaires ») de la femme pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de la cystite aiguë simple (« cystite aiguë non compliquée ») et de la cystite aiguë à risque de complication (« infections compliquées des voies urinaires ») de la femme et aux posologies de l'AMM.

8.4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

08.5 Population cible

Sans objet.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur les niveaux de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant aux groupes génériques dont :

- OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable,
- MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé,
- CIFLOX 250 mg comprimé pelliculé sécable,
- CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable

sont respectivement la spécialité de référence.

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen et d'adoption : 7 avril 2021 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Non |
| Présentations concernées | <p><u>MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 2 comprimé(s) (CIP : 34009 339 124 8 2)</p> <p><u>OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 34009 329 032 3 8) plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 50 comprimé(s) (CIP : 34009 555 429 8 8)</p> <p><u>CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable</u> plaquette(s) polypropylène aluminium de 12 comprimé(s) (CIP : 34009 364 293 4 5)</p> <p><u>CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable</u> 1 flacon(s) en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 15,9 g de granulés - 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 86 ml de solvant avec cuillère-mesure polyéthylène (CIP : 34009 344 194 0 9)</p> |
| Demandeur | BAYER HEALTHCARE SAS (CIFLOX) SANOFI-AVENTIS France (MONOFLOCET – OFLOCET) |
| Listes concernées | <p><u>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) :</u> CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable CIFLOX 500 mg/5ml, granulés et solvant pour suspension buvable MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable</p> <p><u>Collectivités (CSP L.5123-2) :</u> CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable CIFLOX 500 mg/5ml, granulés et solvant pour suspension buvable</p> |
| AMM | <p><u>CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable</u> Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 24 juillet 1987 Date des rectificatifs et teneur : 23 octobre 2020</p> <p><u>CIFLOX 500 mg/5ml, granulés et solvant pour suspension buvable</u> Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 24 juillet 1997 Date des rectificatifs et teneur : 23 octobre 2020</p> <p><u>MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé</u> Date initiale (procédure nationale) : 28 juin 1995 Date des rectificatifs et teneur : 18 décembre 2020</p> <p><u>OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable</u> Date initiale (procédure nationale) : 30 juillet 1986 Date des rectificatifs et teneur : 18 décembre 2020</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Codes ATC | J01MA02 J01MA01 |

011 ANNEXE : RESUME DES TRAITEMENTS RECOMMANDES (EXTRAIT DU SITE INTERNET DE LA SPILF) ²¹

A noter que cette recommandation est en cours d'actualisation.

Info-antibio N°81_{v1}: Mai 2018

Lettre d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur ce [lien](#).

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques...

Infections urinaires communautaires de l'adulte 2017

Les épreuves sont dans MMI, sur [EM-consulte](#) et [science-direct](#), avec accès réservé aux abonnés. La version définitive sera disponible en accès libre. Les liens dans cet info-antibio seront alors modifiés. Voir aussi le [diaporama de synthèse du groupe recommandations de la SPILF](#)

Cystite aiguë simple :

1^{er} choix : fosfomycine trométamol, dose unique de 3g - 2^{ème} choix : pivmécillinam 5j

S'il y a besoin d'un 3^{ème} choix, il faut faire un ECU et suivre les choix proposés pour les cystites à risque de complication.

Les fluoroquinolones ne sont plus recommandées dans cette indication

Cystite aiguë à risque de complication : ECU systématique, et traitement selon l'antibiogramme, par ordre de préférence :

1^{er} choix amoxicilline 7j, 2^{ème} choix pivmécillinam 7j, 3^{ème} choix nitrofurantoïne 7j, 4^{ème} choix fosfomycine/trométamol (3 doses J1-J3-J5), 5^{ème} choix triméthoprime 5j

Si un traitement différé n'est pas possible (patiente très symptomatique) :

Nitrofurantoïne (excepté DFG<40ml/mn) ou fosfomycine/trométamol (3 doses J1-J3-J5)

Les fluoroquinolones et le céfixime ne sont plus recommandés dans cette indication

Adaptation à l'antibiogramme pour avoir le spectre le plus étroit possible dans l'ordre ci-dessus.

Cystite aiguë récidivante sans FdR de complications (les autres relèvent d'une concertation multidisciplinaire)

Traitement de chaque épisode comme une cystite simple (si cystite post coïtale, TT avant/ou après rapport)

Une antibioprophylaxie au long cours est à éviter au maximum (risque de résistance, toxicité, récurrence à l'arrêt)

Ne se discute que si au moins un épisode par mois, en cas d'échec des autres mesures

La nitrofurantoïne est contre-indiquée au long cours et non recommandée en administrations répétées

Bêta lactamines et fluoroquinolones ne sont pas recommandées

Triméthoprime 150mg/j / cotrimoxazole 400-80mg/j / fosfomycine trométamol (3g tous les 7j)

Pyélonéphrite simple, sans signe de gravité: Traitement de 7j si β-lactamine IV ou quinolone d'emblée ou en relais, 10j sinon.

Traitement probabiliste : fluoroquinolone (cipro/levoflo) sauf prise dans les 6 mois précédents

C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) si prise de quinolone dans les 6 mois précédents. Pas de C3G orale.

Si allergie : aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine en monothérapie 5j) ou aztréonam

Pyélonéphrite à risque de complication, sans signe de gravité : Traitement de 10j si tout va bien (plus long au cas par cas)

Premier choix en probabiliste: C3G IV.

Adaptation à l'antibiogramme pour les pyélonéphrites

Si possible amoxicilline, à défaut : coamoxiclav ou fluoroquinolone (cipro/levo/oflo) ou céfixime ou TMP-SMX

Cas particulier du relais en cas de BLSE (choix à moduler selon terrain/tolérance/modalités d'administration)

1^{er} choix Fluoroquinolone ou TMP-SMX, 2^{ème} choix coamoxiclav, 3^{ème} choix céfixime ou pipéracilline-tazobactam, ou témocilline, 4^{ème} choix aminoside monothérapie, 5^{ème} choix imipénème ou méropénème en

attaque, ertapénème en relais.

Pyélonéphrite grave (choc septique, sepsis grave (quick SOFA ≥2), besoin d'un geste urologique sauf simple sondage vésical):

Traitement de 10j

Traitement probabiliste : C3G parentérale + amikacine

Si portage urinaire BLSE dans les 6 mois :

Tenir compte des données bactériologiques : par exemple, utiliser pipéracilline/tazobactam s'il était S

Si pas de sensibilité antérieure : carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine puis adaptation

Si choc septique et FdR BLSE (portage urinaire dans les 6 mois, tt/ péni/inhib C2G C3G FQ dans les 6 mois, hospitalisation dans les 3 mois, voyage récent en zone d'endémie BLSE, long séjour) : imipénème ou méropénème + amikacine

Relais par adaptation à l'antibiogramme comme pour une PNA simple.

Si allergie aux carbapénèmes : aztréonam + aminosides

Colonisation gravidique: par ordre de choix : amoxicilline, pivmécillinam, fosfomycine trométamol, TMP (sauf 2 1^{ers} mois),

nitrofurantoïne, TMP-SMX (sauf 2 1^{ers} mois), coamoxiclav, céfixime. Traitement de 7 j (sauf fosfo 1 dose)

Cystite gravidique: en probabiliste : fosfomycine trométamol ou pivmécillinam. Si échec ou R, par ordre : amoxicilline, fosfomycine

trométamol pivmécillinam, TMP (sauf 2 1^{ers} mois), nitrofurantoïne, TMP-SMX (sauf 2 1^{ers} mois), coamoxiclav, céfixime. 7j (fosfo 1j)

Infection urinaire masculine : traitement probabiliste comme les pyélonéphrites. En relais privilégier fluoroquinolones et TMP-SMX.

Traitement de 14j (FQ, TMP-SMX, β-lactamine parentérale) ou 21j (autres cas)

Médecine et
maladies infectieuses



Sources d'information nationales sur l'utilisation des antibiotiques

Recommandations sur les ATB, EPP: [infectiologie.com](#). ATB rationnelle en soins primaires: [antibioclic.com](#). AMM, pénuries, effets indésirables [ANSM](#). Avis et évaluations: [HAS](#) - [HCSP](#). Outils de communication: [CPIas](#)
Sites régionaux d'information sur les ATB : [Lorraine](#) - [Nord Pas de Calais](#) - [Pays de la Loire](#)

Un service du journal *Médecine et Maladies Infectieuses* & de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), membre de la Fédération Française d'Infectiologie. Rédigé par le Dr S. Alfandari.

²¹ <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2018-05-iuc.pdf>