



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Alternatives aux Carbapénèmes dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE).
Etude prospective de 26 cas dans la région Nord-Pas-de-Calais.**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Septembre 2013

Par Adeline MAMBIE

Jury

Président : Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Assesseurs : Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Fanny VUOTTO

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	2
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	5
CONTEXTE	6
1. Introduction	6
2. Nouvelles recommandations	9
3. Données actuelles sur les alternatives aux Carbapénèmes	9
4. Objectifs de l'étude	10
PATIENTS ET METHODES	12
1. Centres Hospitaliers participants	12
2. Critères d'inclusion et définitions	13
3. Critères d'exclusion	15
4. Méthodes de détection des BLSE au laboratoire	16
5. Données recueillies	17
RESULTATS	20
1. Inclusion par CH	20
2. Inclusion par activité et par discipline	20
3. Population étudiée	22
4. Episode infectieux	24
5. Traitement	26
6. Evolution	31
DISCUSSION	35
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50
ANNEXES	58

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

AZT : Aztréonam

BGN : Bacille Gram négatif

BLSE / ESBL : β -lactamase à spectre élargi

BMR : Bactérie multi-résistante

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CTX-M : CéfoTaXimase - Munich

C2G : Céphalosporine de 2^{ème} génération

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

EBLSE : Entérobactérie productrice de BLSE

ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines

E. cloacae : *Enterobacter cloacae*

E. faecalis : *Enterococcus faecalis*

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

E. coli : *Escherichia coli*

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

“I” : Intermédiaire

K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

PK/PD : Pharmacokinetic/Pharmacodynamic

“R”: Résistant

RAISIN : Réseau d’Alerte, d’Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

“S”: Sensible

SLD : Soins de suite Longue Durée

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

SARM : Staphylocoque *Aureus* Résistant à la Méricilline

SHV : SulHydryl Variable

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TEM : TEMoneira

UFC : Unité formant une colonie

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Situation épidémiologique mondiale des CTX-M.

Figure 2 : Répartition de l'incidence des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation en France en 2011 (souches issues des prélèvements à visée diagnostique) d'après CCLIN Paris Nord BMR 2011, RAISIN.

Figure 3 : Centres Hospitaliers participants à l'étude.

Figure 4 : Répartition des patients par centre de recueil.

Figure 5 : Répartition des patients selon l'activité transversale ou hospitalisation.

Figure 6 : Répartition des patients dans les services en activité transversale.

Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 8 : Nature des épisodes infectieux.

Figure 9 : Sensibilité des souches aux antibiotiques.

Figure 10 : Algorithme des stratégies d'antibiothérapie probabiliste.

Figure 11 : Algorithme des stratégies d'antibiothérapie documentée.

Figure 12 : Evolution des patients.

Figure 13 : Etude CCLIN Paris Nord BMR 2^{ème} semestre 2012 au CHRU Lille, répartition par discipline des EBLSE (100 souches au total).

Figure 14 : Proposition d'algorithme pour la prise en charge des infections urinaires à EBLSE.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Antécédents des patients

Tableau 2 : Facteurs de risque d'infection à EBLSE des patients les 3 mois précédents.

Tableau 3 : Caractéristiques des infections urinaires.

Tableau 4 : Indications d'utilisation des Aminosides.

CONTEXTE

1. Introduction

La diffusion des entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) est aujourd'hui une des préoccupations majeures des établissements de santé dans la lutte contre les bactéries multirésistantes (BMR). Ces enzymes pouvant inactiver la plupart des β -lactamines sont inquiétantes par leur capacité de propagation et par le risque d'impasse thérapeutique qu'elles engendrent.

Découvertes dans les années 80 en Allemagne puis en France, les premières BLSE étaient de type TEM (TEMoneira, nom de la patiente chez qui la 1^{ère} β -lactamase fut isolée en Grèce en 1965) et SHV (tirant leur nom de « SulHydryl Variable ») [1,2]. Elles avaient pour hôte majoritaire *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) et étaient essentiellement responsables d'infections nosocomiales [3,4,5]. On assiste depuis une dizaine d'années à d'importants changements épidémiologiques : diffusion mondiale des BLSE, en particulier du sous-type CTX-M (« CéfoTaXimases-Munich » car découvertes en Allemagne et hydrolysant préférentiellement le Céfotaxime) sur le mode pandémique et prédominance d'*Escherichia coli* (*E. coli*) comme bactérie hôte [4,5,6,7,8,9] (**Figure 1, Annexes 1 et 2**), ces dernières sont responsables d'infections en milieu nosocomial mais aussi communautaire. Ces infections à *E. coli* BLSE sont principalement urinaires [10,11,12].

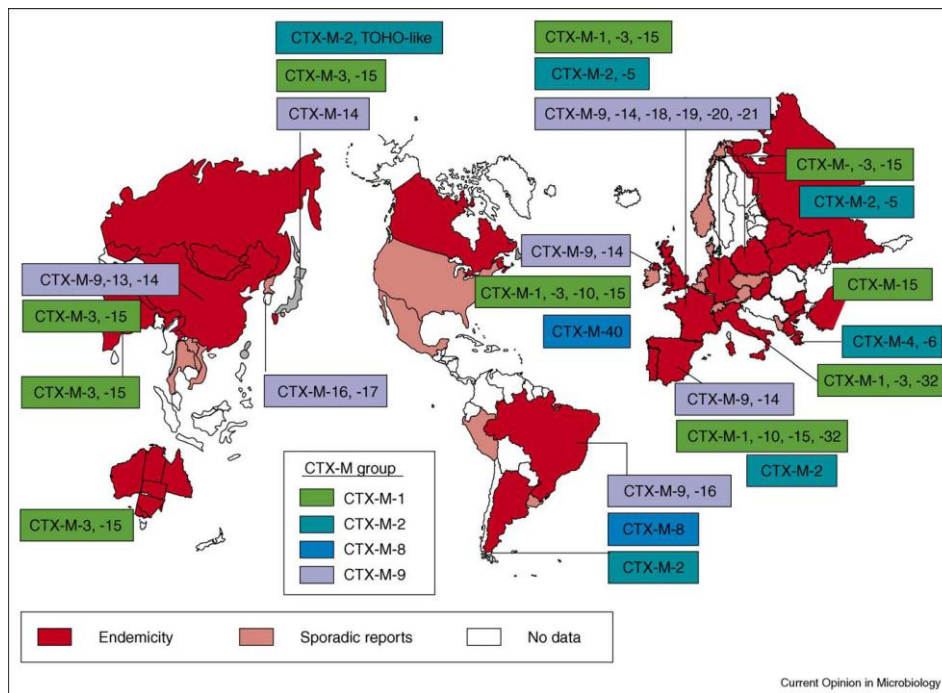


Figure 1 : Situation épidémiologique mondiale des CTX-M [6]

Quelques CTX-M sont retrouvées spécifiquement dans certains pays tandis que CTX-M-15 est mondialement distribuée [6]. L'Europe est caractérisée par un gradient de distribution nord-sud et ouest-est [4,13,14,15]. En France l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) ne cesse de croître depuis les années 90 et a supplanté celles des SARM dans les hôpitaux, multipliée par 6 entre 1996 et 2011 à l'AP-HP [16,17,18] (**Annexe 3**). Selon l'enquête CCLIN Paris Nord BMR 2011 les régions Nord-Pas-de-Calais et Ile de France sont les plus touchées [19] (**Figure 2**).

Carte de répartition de l'incidence des EBLSE / 1000 JH en 2011 (974 ES)

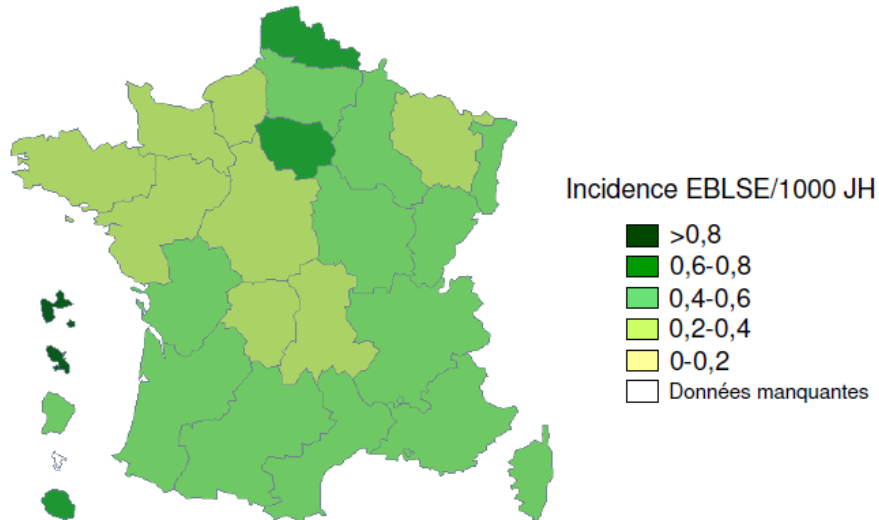


Figure 2 : Répartition de l'incidence des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation en France en 2011 (souches issues des prélèvements à visée diagnostique) d'après CCLIN Paris Nord BMR 2011, RAISIN [19].

Les infections à EBLSE représentent donc un enjeu thérapeutique majeur. Avant 2011, le principe de précaution consistait à catégoriser systématiquement « I » (intermédiaire) aux Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et à l'Aztréonam (AZT) les souches détectées productrices de BLSE. Cette stratégie a engendré l'utilisation quasi-systématique des Carbapénèmes dans le traitement de ces infections. En raison de l'augmentation massive des souches productrices de BLSE et de l'émergence de carbapénémases, ce principe a été reconsidéré [20,21,22,23]. De plus, les corésistances sont fréquentes, notamment aux Aminosides, Cyclines, Cotrimoxazole, Fluoroquinolones [24,25] (**Annexe 4**).

2. Nouvelles recommandations

Dans ce contexte et afin d'harmoniser les recommandations européennes, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) a établi en 2009 de nouvelles concentrations critiques des C3G et de l'AZT pour les entérobactéries basées sur les propositions de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [26,27]. Celles-ci se sont appuyées sur des critères microbiologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques (PK/PD) et de modélisations statistiques, mais aussi sur le constat d'échecs cliniques avec des souches productrices de BLSE dont la CMI pour les C3G était \geq à 2 mg/L [28]. Les souches sont désormais considérées sensibles lorsque la CMI est \leq 1 mg/L au lieu de 4 mg/L initialement [26,27].

En parallèle, la CA-SFM recommande depuis 2011 d'abandonner la lecture interprétative et de catégoriser ces souches sur la base du résultat brut en « S », (sensible) « I » ou « R » (résistant) avec détermination de la CMI exacte [26].

Ainsi les souches avec mécanisme de résistance acquise (BLSE ou hyperproduction de β -lactamase chromosomique) pour lesquelles la CMI des C3G et AZT est \leq 1 mg/L peuvent théoriquement être traitées avec une C3G ou de l'AZT [26].

La détection des BLSE doit cependant rester systématique pour la mise en place de précautions complémentaires adaptées ainsi que pour la surveillance épidémiologique [26].

3. Données actuelles sur les alternatives aux Carbapénèmes

Différentes études permettent désormais de considérer plusieurs autres molécules pour le traitement des infections à EBLSE. Cependant, le manque de données

cliniques ne permet pas d'établir des recommandations. Ces molécules sont notamment :

- les associations β -lactamine-inhibiteur de β -lactamases puisque les BLSE sont par définition inhibées *in vitro* par l'acide clavulanique [12,29,30,31,32,33,34],
- la Céfoxitine, céphalosporine de 2^{ème} génération (C2G) caractérisée par un large spectre sur les bacilles Gram négatif avec stabilité à l'hydrolyse des β -lactamases [35,36,37],
- les C3G qui peuvent être utilisées sur la base des nouvelles recommandations en fonction de leur CMI [26,27,28,38,39,40,41,42],
- la Fosfomycine qui demeure le traitement de 1^{ère} intention des cystites simples communautaires. Son efficacité dans les cystites à EBLSE a été bien démontrée [12,43,44],
- la Tigécycline, molécule plus récente avec efficacité *in vitro* sur les BLSE, mais dont les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques laissent craindre une action sub-optimale dans les infections urinaires et bactériémies [45,46].

4. Objectifs de l'étude

Les entérobactéries et notamment *E. coli* sont à l'origine de la plus fréquente des infections bactériennes communautaires, l'infection urinaire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital [8]. L'intérêt de ce travail était l'étude de l'utilisation des molécules alternatives aux Carbapénèmes dans les infections urinaires à EBLSE par souci de réduction du risque de pression de sélection et d'émergence de résistances. Les objectifs étaient :

1/ Avoir un aperçu des pratiques régionales quant à l'utilisation de molécules d'épargne des Carbapénèmes dans les infections urinaires à EBLSE,

2/ Evaluer chez ces patients l'efficacité de ces molécules dans le traitement de ces infections.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective multicentrique menée entre le 1^{er} juin 2012 et le 1^{er} juin 2013 dans la région Nord-Pas-de-Calais. Elle concerne les adultes hospitalisés de plus de 15 ans, présentant une infection urinaire à EBLSE et traités entièrement ou partiellement par une molécule alternative aux Carbapénèmes.

1. Centres Hospitaliers participants

Les 9 Centres participants étaient par ordre alphabétique: le Centre Hospitalier (CH) de Béthune, le CH de Douai, le CH de Dunkerque, le CH de Lens, le CHU de Lille, le CH de Roubaix, le CH de Seclin, le CH de Tourcoing et le CH de Valenciennes (Figure 1).

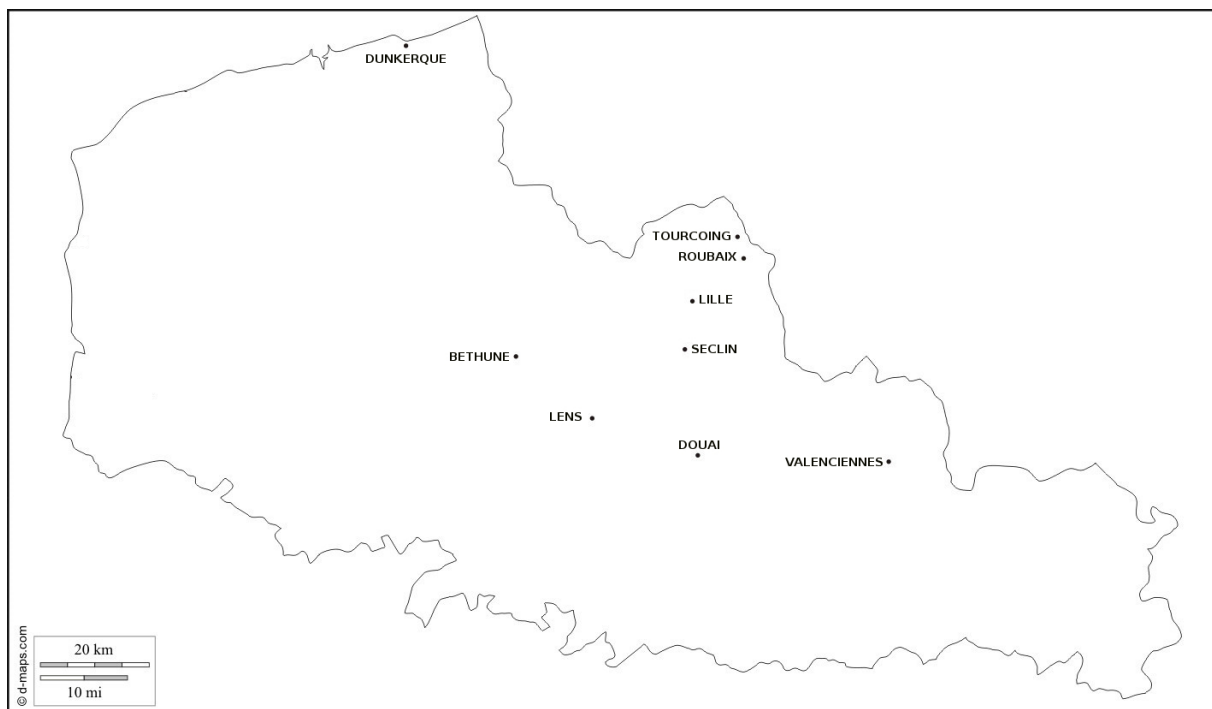


Figure 3 : Centres Hospitaliers participants à l'étude.

Les patients ont été inclus par les Infectiologues des Centres participants, soit en hospitalisation dans les services spécialisés de Maladies Infectieuses ou de Médecine Polyvalente, soit dans les autres services lorsqu'un avis infectiologique avait été sollicité (activité transversale).

2. Critères d'inclusion et définitions

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- La survenue d'une infection urinaire à EBLSE: cystite aigue compliquée, pyélonéphrite simple ou compliquée, prostatite aigue ou chronique. Les orchio-épididymites étaient considérées comme des prostatites aigues.
- Traitement complet ou partiel de cette infection par une molécule autre que les Carbapénèmes parmi : une association β -lactamines-inhibiteur de β -lactamase (Amoxicilline-acide clavulanique, Pipéracilline-tazobactam), Céfoxitine, C3G, C4G, Fosfomycine, ou Tigécycline.

Dans notre étude :

L'infection urinaire était définie par la présence de signes fonctionnels urinaires et/ou hyperthermie pour les infections parenchymateuses et avec Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU) positif.

Le seuil de leucocyturie requis était $\geq 10^4$ /ml en dehors d'un contexte d'aplasie (où aucun seuil n'était requis), le seuil de bactériurie $\geq 10^3$ UFC (unité formant une colonie) /ml pour les cystites et $\geq 10^4$ UFC/ml pour les pyélonéphrites et prostatites et dans tous les cas ne pouvant s'opposer à un tableau clinique évident.

L'infection urinaire était compliquée s'il existait des facteurs de complications définis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) :

présence d'une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, etc...), pathologie associée (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, etc...), terrain physiologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme) [47].

L'infection était associée aux soins si elle survenait au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge [48]. Cette définition était étendue aux patients résidant en structure d'accueil longue durée comme les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

La dépendance fonctionnelle initiale des patients était définie par la nécessité d'au moins une aide pour la vie quotidienne, avant l'hospitalisation [49].

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) en rapport avec l'infection urinaire était défini par au moins 2 des critères suivants : hyperthermie $> 38^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$, tachycardie > 90 battements par minute (BPM), tachypnée > 20 /minute, glycémie $> 7,7$ mmol/L hyperleucocytose $> 12000/\text{mm}^3$ ou leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$, altération des fonctions supérieures, temps de recoloration capillaire > 2 secondes, lactatémie > 2 mmol/L [50].

Le sepsis sévère était défini par la présence d'un SRIS associé à une hypotension artérielle avant remplissage, ou dysfonction viscérale (respiratoire, rénale, hépatique, hématologique, cérébrale), ou hyperlactatémie ≥ 4 mmol/l [50]. Il constituait le critère de gravité de l'infection.

L'antibiothérapie était dite probabiliste lorsqu'elle était instaurée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection.

L'antibiothérapie était dite documentée lorsqu'elle était instaurée après connaissance de la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection.

La bactérie était sensible à l'association Amoxicilline-clavulanate si la CMI était $\leq 4/2$ mg/L, à l'association Pipéracilline-tazobactam si la CMI était $\leq 8/4$ mg/L, à la Céfoxitine si la CMI était ≤ 8 mg/L, aux Céphalosporines si la CMI était ≤ 1 mg/L, à la Fosfomycine si la CMI était ≤ 32 mg/L, à la Tigécycline si la CMI était ≤ 1 mg/L [51].

Les critères de guérison étaient définis par la régression des signes fonctionnels urinaires après 72 heures de traitement pour les cystites, du syndrome de réponse inflammatoire systémique pour les pyélonéphrites et prostatites.

Les critères d'échec étaient définis par la persistance des signes fonctionnels urinaires après 72 heures de traitement pour les cystites, et du syndrome de réponse inflammatoire systémique pour pyélonéphrites et prostatites.

Le patient était considéré comme suivi s'il avait été revu en consultation par le service d'origine, son médecin traitant ou la structure d'accueil, avec réalisation ou non d'un ECBU de contrôle, dans les 4 semaines suivant l'épisode infectieux.

La récurrence était définie par la survenue d'une infection urinaire de même type et même micro-organisme avec antibiogramme concordant, au-delà de la durée du traitement.

3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les patients de moins de 15 ans,
- Les patients non hospitalisés,

- Les patients hospitalisés dans les services de réanimation en raison de la probabilité de traitement par Carbapénèmes : notre but était l'inclusion de patients dont le pronostic était compatible avec l'instauration de molécules alternatives aux Carbapénèmes.
- Les colonisations asymptomatiques à EBLSE,
- Les cystites simples, en raison de la faible probabilité de survenue en contexte d'hospitalisation,
- Les complications infectieuses locales de type abcès rénal,
- Les complications infectieuses systémiques : endocardite, infection de matériel prothétique à distance,
- Le traitement par Fluoroquinolones, Cotrimoxazole et Furanes, par souci de n'étudier que des molécules dont les données sont limitées dans ce contexte.

4. **Méthodes de détection des BLSE au laboratoire**

Nous avons pu prendre connaissance des méthodes de détection des BLSE ainsi que des données épidémiologiques pour chaque centre grâce à la collaboration des Bactériologistes-Hygiénistes. Huit centres sur 9 étaient équipés d'un automate permettant le dépistage des EBLSE suivant la CMI des C3G: VITEK®2 de bioMérieux pour les CH de Béthune, Douai, Lens, Lille, Roubaix, Valenciennes, MicroScan WalkAway® de Siemens pour le CH de Seclin, Phoenix® de Becton-Dickinson pour le CH de Dunkerque. Dans le CH de Tourcoing, la méthode classique en diffusion était utilisée avant que le centre ne dispose de l'automate VITEK®2 de bioMérieux au cours de l'année 2013. La présence d'une BLSE était confirmée pour tous les centres par méthode de synergie ou des disques combinés en fonction des

cas. Les recommandations de la CA-SFM de 2011 étaient appliquées pour 8 centres sur 9 (interprétation des CMI au CH de Dunkerque).

5. Données recueillies

Les données ont été relevées par les Infectiologues participants suivant une fiche de recueil (**Annexe 5**), ainsi que par consultation des comptes-rendus d'hospitalisation, de certains dossiers papiers, du logiciel SILLAGE® pour les données cliniques et MOLIS® pour les données biologiques (au CHRU de Lille), et enfin par sollicitation du médecin traitant. Les échanges d'informations avec les Infectiologues se faisaient sur appel téléphonique, sur rendez-vous dans les centres et par courrier électronique. Les dossiers des patients inclus nous parvenaient par déplacement dans les centres ou par courrier postal.

Ces données étaient les suivantes :

1/ Les caractéristiques et antécédents des patients :

- Sexe, âge, poids, date d'hospitalisation, allergies;
- Antécédents classiquement reconnus comme facteurs de risque d'infections à EBLSE dans la littérature (Pitout *et al.*, Rodríguez-Baño *et al.*, Ben-Ami *et al.*, Nicolas-Chanoine *et al.*, Laupland *et al.*) : comorbidités (en particulier le diabète, les pathologies pulmonaires, cérébrovasculaires, rénales et hépatiques), infections urinaires récidivantes (≥ 4 épisodes en 12 mois [47]), résidence en long séjour, état de dépendance fonctionnelle avant l'hospitalisation, antécédent d'hospitalisation (dont séjour en réanimation), d'exposition aux β -lactamines et/ou Fluoroquinolones (au moins 1 prise était considérée comme une exposition), sondage vésical ou autre manœuvre invasive urinaire dans les 3 mois précédents, voyage à risque (Inde, Afrique,

Moyen Orient) dans les 3 ans précédents, durée d'hospitalisation [8,9,12 49,52,53].

- Colonisation antérieure à EBLSE,
- Les antécédents d'uropathie (pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire), insuffisance rénale chronique, immunodépression (comprenant les comorbidités citées ci-dessus et autres telles que pathologies cardiovasculaires, néoplasies évolutives, aplasie), et la grossesse étaient également recueillis dans le cadre des facteurs de risque de complications des infections urinaires [47].

2/ L'épisode infectieux :

- Bactérie en cause,
- Contexte associé aux soins ou communautaire,
- Type d'infection : cystite compliquée, pyélonéphrite simple ou compliquée, prostatite aigue ou chronique,
- Présence de matériel avec date de pose (sonde vésicale, prothèses urétrales),
- Formes compliquées : insuffisance rénale, obstacle (objectivé à l'imagerie), bactériémie, sepsis sévère.

3/ Le traitement :

- Utilisation de Carbapénèmes en probabiliste,
- Molécule alternative avec argumentaire du choix, posologie et durée,
- Nécessité de changement de traitement et causes : aggravation, intolérance, relais,
- Descriptif d'éventuels effets secondaires survenus,
- Utilisation de Carbapénèmes en 2^{ème} ligne et sa raison,

- Association aux Aminosides,

4/ L'évolution : guérison, échec initial, récurrence avec délai, suivi ou non du patient.

RESULTATS

1. Inclusion par CH

Au total, 26 patients ont été inclus, répartis dans les Centres Hospitaliers comme indiqué sur la **Figure 4**. Aucun patient n'a été inclus dans les CH de Dunkerque, de Lens et de Valenciennes.

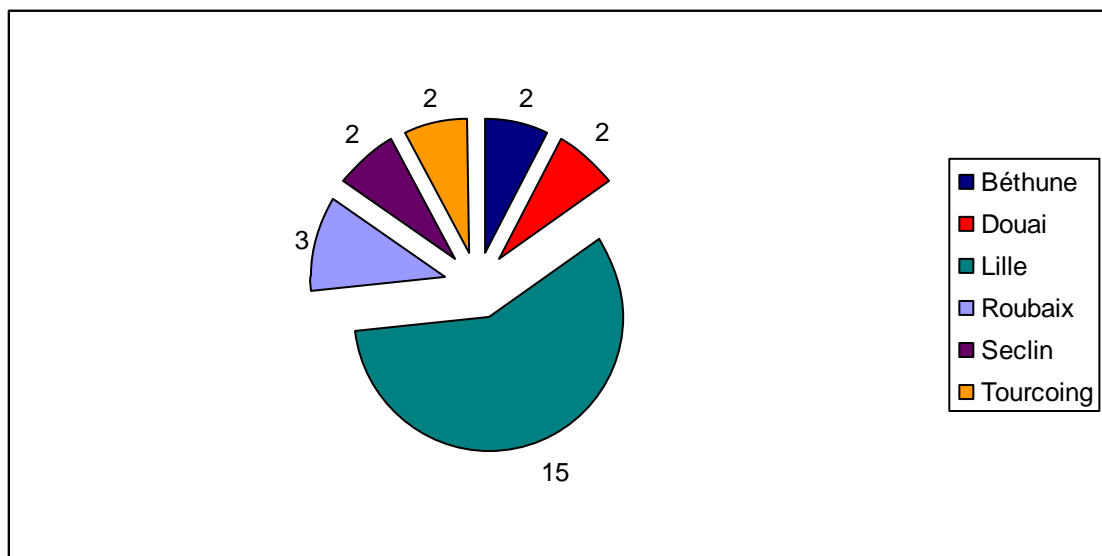


Figure 4 : Répartition des patients par Centre de recueil.

2. Inclusion par activité et par discipline

La majorité des patients ont été inclus en activité transversale (22 patients *versus* 4 patients en hospitalisation) comme représenté sur la **Figure 5**.

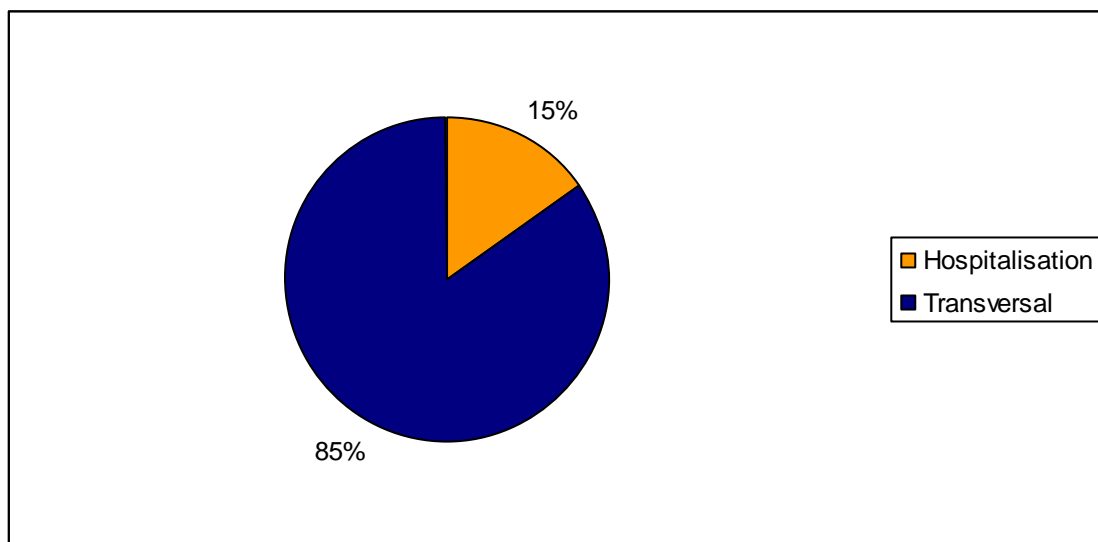


Figure 5 : Répartition des patients selon l'activité transversale ou hospitalisation.

Parmi les 22 patients inclus en activité transversale, la répartition dans les services était la suivante (**Figure 6**) :

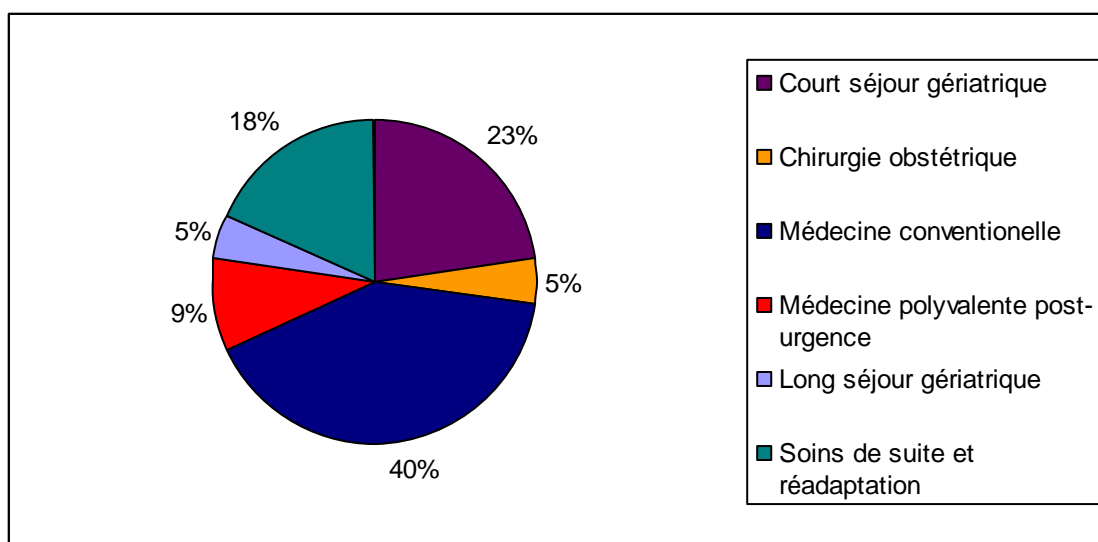


Figure 6 : Répartition des patients dans les services en activité transversale.

Les 4 patients hospitalisés provenaient du service des Maladies Infectieuses du CHU de Lille.

3. Population étudiée

- Le sexe féminin prédominait avec 15 femmes pour 11 hommes (**Figure 7**).

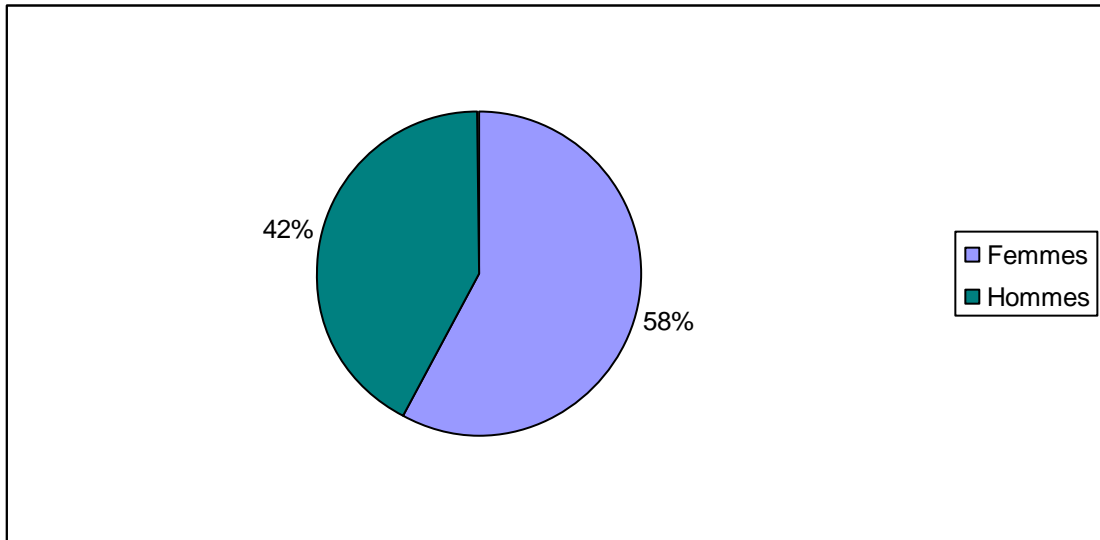


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.

- L'âge moyen était de 69 +/- 19,5 ans pour une médiane de 71 ans.
- Les antécédents des patients sont présentés **Tableau 1**.

	Patients	
	n (total=26)	%
Comorbidité		
<i>Pathologie cardiovasculaire</i>	19	73
<i>Insuffisance rénale chronique</i>	12	46,1
<i>Diabète</i>	10	38,5
<i>Pathologie cérébrovasculaire</i>	10	38,5
<i>Cirrhose d'origine éthylique</i>	3	11,5
<i>Pathologie hématologique</i>	2	7,7
<i>Pathologie pulmonaire</i>	2	7,7
<i>Néoplasie évolutive</i>	1	3,8
Dépendance fonctionnelle initiale	18	69,2
Uropathie¹	10	38,5
Infections urinaires récidivantes	7	26,9
Résidence en long séjour	7	26,9

¹Extrophie avec exclusion prostatique et entérocystoplastie (1), hypertrophie prostatique (2), adénocarcinome prostatique ancien (1), syndrome de jonction (1), vessie neurologique (2), incontinence urinaire (3).

Tableau 1 : Antécédents des patients

Vingt-quatre patients soit 92,3 % présentaient au moins une comorbidité. Près de $\frac{3}{4}$ des patients présentaient un état de dépendance fonctionnelle initiale. Aucun des patients ne prenait de traitement immunosuppresseur au long cours. Pour 4 patients sur 25 (16%) était rapportée une notion d'allergie, 3 à la Pénicilline (cutanée) et une aux Fluoroquinolones (cutanée).

- Les facteurs de risque d'infection à EBLSE des patients les 3 mois précédant l'épisode sont exposés **Tableau 2**.

	Patients	
	n (total=26)	%
Hospitalisation	18/26	69,2
<i>Dont séjour en réanimation</i>	4/26	15,4
Exposition aux β-lactamines	14/18	77,8
Exposition aux Fluoroquinolones	8/19	42,1
Dispositif invasif vésical¹	13/20	65

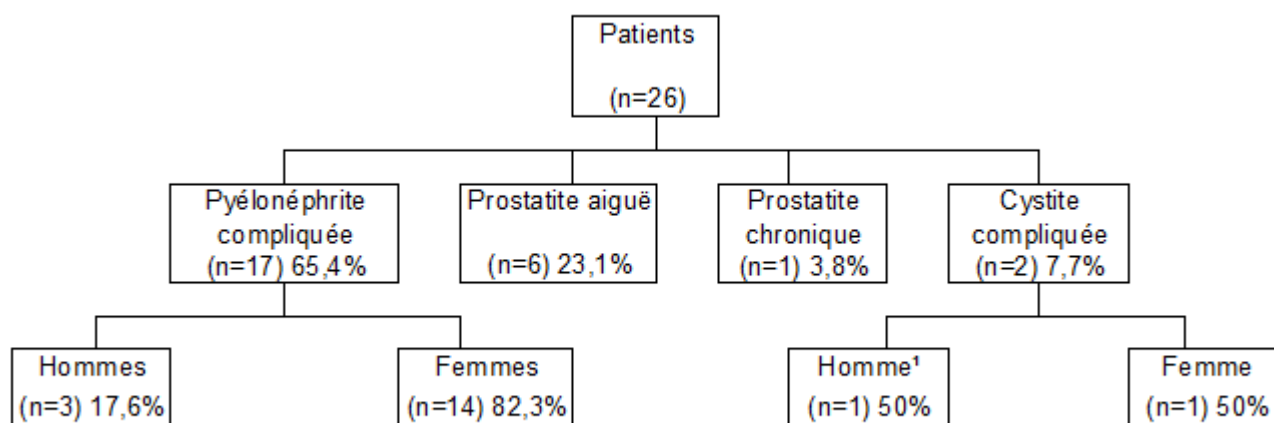
¹Sondage vésical (9), sonde vésicale à demeure (1), sonde JJ à demeure (1), autosondages (2).

Tableau 2 : Facteurs de risque d'infection à EBLSE des patients les 3 mois précédents.

- La colonisation urinaire antérieure urinaire à EBLSE était connue chez 12 patients soit 46,1%, dont un patient qui avait présenté une infection urinaire avec bactériémie dans l'année précédente, et un patient ayant présenté 2 infections urinaires à *E. coli* BLSE avant l'épisode actuel.

4. Episode infectieux

- Les différents types d'infections survenues sont représentées **Figure 8**.



¹Homme avec antécédent d'exclusion prostatique et entérocystoplastie.

Figure 8 : Nature des épisodes infectieux.

Près de $\frac{3}{4}$ des infections étaient des pyélonéphrites compliquées.

- Les caractéristiques des infections urinaires présentées par les patients sont présentées **Tableau 3**.

		Patients	
		n (total=26)	%
Matériel			
	<i>Sonde vésicale</i>	7/26	26,9
	<i>Prothèses urétrales</i>	1/26	3,8
	<i>total</i>	8/26	30,7
Contexte associé aux soins		21/26	80,8
Formes compliquées			
	<i>Bactériémie</i>	8/26	30,8
	<i>Insuffisance rénale</i>	9/26	34,6
	<i>Sepsis sévère</i>	2/26	7,7
	<i>total</i>	19/26	73,1
Bactérie en cause			
	<i>Escherichia coli</i>	22/26	84,6
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/26	11,5
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1/26	3,8

Tableau 3 : Caractéristiques des infections urinaires.

Un tiers des infections survenaient sur matériel. La majorité des infections étaient liées aux soins et survenaient en moyenne 16,3 +/- 20 jours après hospitalisation. Les $\frac{3}{4}$ des infections étaient des formes compliquées, il n'y a pas eu de pyélonéphrite obstructive. *E. coli* était l'uropathogène le plus fréquent.

- Sensibilité des souches aux antibiotiques

Les profils de sensibilité des souches aux différentes molécules sont représentées **Figure 9**. Toutes les souches étaient sensibles aux Carbapénèmes.

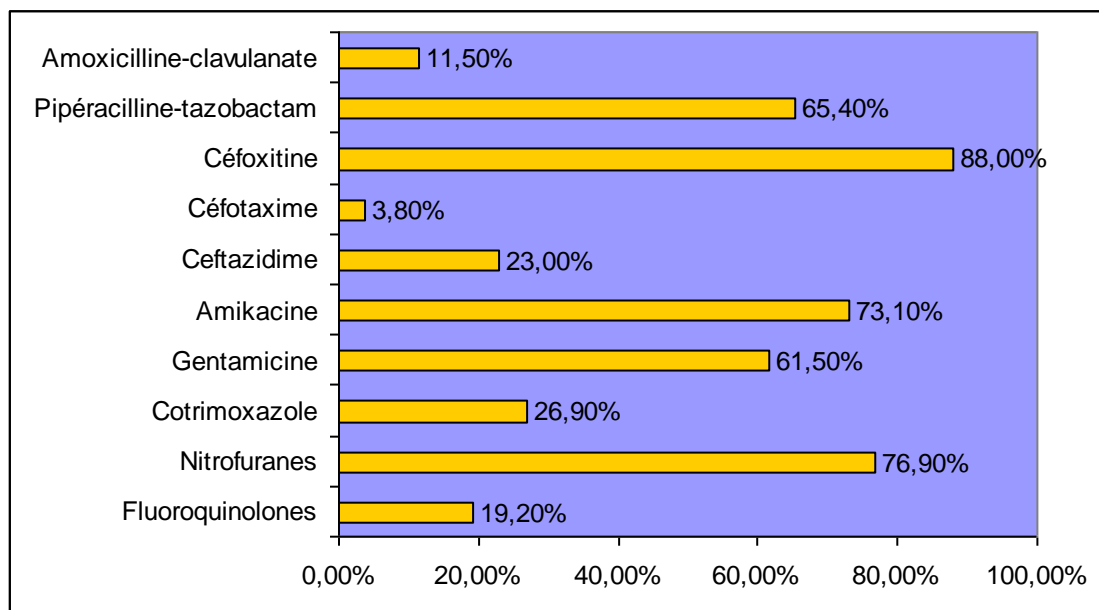


Figure 9 : Sensibilité des souches aux antibiotiques.

5. Traitement

- Antibiothérapie probabiliste

Les stratégies de choix de l'antibiothérapie initiale sont détaillées **Figure 10**. Plus de la moitié des patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste.

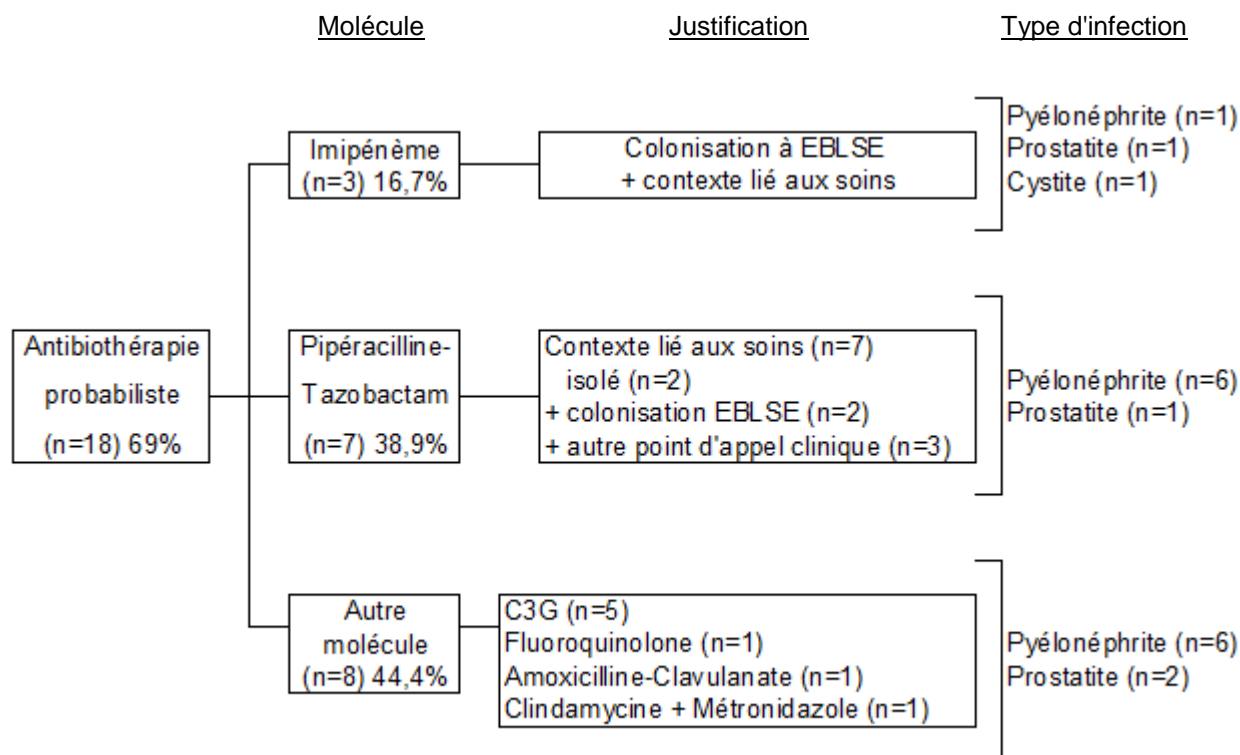


Figure 10 : Algorithme des stratégies d'antibiothérapie probabiliste.

La molécule la plus fréquente était l'association Pipéracilline-tazobactam. Concernant les 2 patients ayant reçu cette association en contexte de colonisation à EBLSE connue, 1 des souches antérieures était sensible, pour l'autre souche l'information n'était pas disponible. Parmi les patients ayant reçu des Carbapénèmes en 1^{ère} ligne, aucun ne présentait de signes de gravité. Les souches antérieures considérées colonisantes étaient sensibles à des molécules alternatives (Pipéracilline-tazobactam et Céfoxitine pour un patient, Céfoxitine seule pour l'autre) sur les 2 patients dont la donnée était disponible.

- Antibiothérapie documentée

Les choix de l'antibiothérapie après documentation microbiologique (et connaissance de l'antibiogramme) et en fonction de l'évolution après 72h sont

détaillées **Figure 11**, selon les stratégies d'escalade, de désescalade ou de poursuite de la molécule initiale.

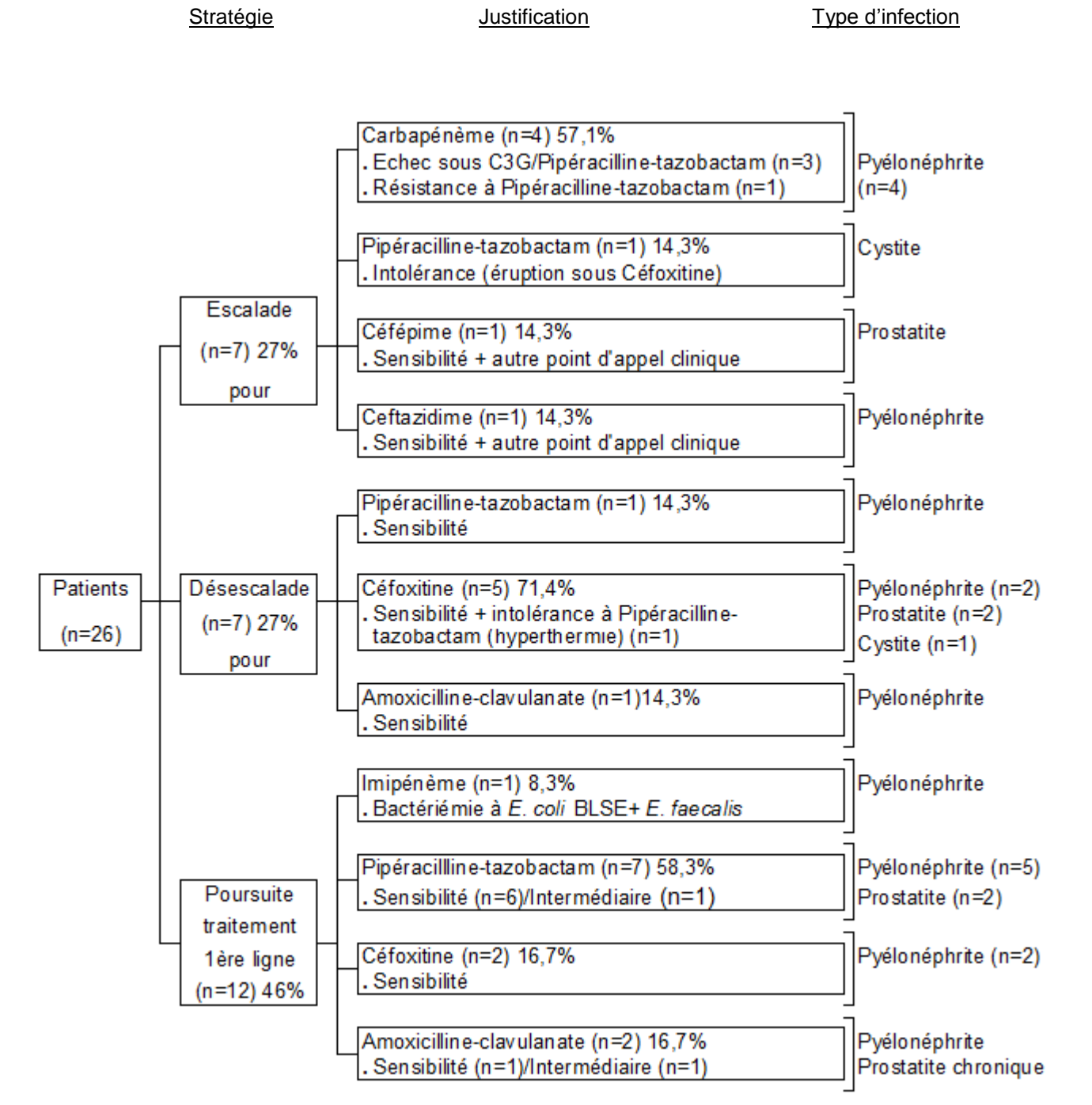


Figure 11 : Algorithme des stratégies d'antibiothérapie documentée.

Après réévaluation, 9 patients soit 35% ont reçu l'association Pipéracilline-tazobactam. Les bactéries étaient sensibles pour 8 patients, intermédiaire pour 1 patient.

Sept patients soit 27% ont reçu de la Céfoxitine. Aucun d'eux ne présentait de bactériémie associée ni de critère de gravité. Toutes les bactéries étaient sensibles.

Trois patients soit 11,5% ont reçu l'association Amoxicilline-acide clavulanique, pour des infections urinaires sans bactériémie ni signes de gravité.

Une patiente (3,8%) a reçu une antibiothérapie par Ceftazidime.

Un patient (3,8%) a reçu du Céfépime.

- Association aux Aminosides

Dix patients soit 38,5% ont reçu des Aminosides en association. La molécule utilisée était l'Amikacine pour 8 sur 8 patients pour lesquels l'information était disponible. Parmi les 7 patients (70%) ayant reçu l'Amikacine en probabiliste, 71,4% des souches étaient sensibles.

Les raisons de cette association sont exposées **Tableau 4**.

	Patients	
	n (total=10)	%
Contexte lié aux soins	9	90
Bactériémie	6	60
Colonisation à EBLSE	5	50
Sepsis sévère	2	20

Tableau 4 : Indications d'utilisation des Aminosides.

La majorité des patients ayant reçu des aminosides avaient au moins 1 facteur de risque d'infection à EBLSE. Il s'agissait de pyélonéphrites compliquées dans tous les

cas, associées aux soins pour la plupart. Dans la moitié des cas une colonisation urinaire antérieure à EBLSE était connue. Les molécules associées aux aminosides étaient : l'association au Pipéracilline-tazobactam dans 60% des cas (6 patients), à une C3G dans 20% des cas (2 patients), à l'Imipénème pour un patient et à la Céfoxitine pour un patient (10%).

- Posologies et durées de traitement

Les posologies étaient homogènes. L'association Pipéracilline-tazobactam était administrée à la dose journalière de 4 grammes 3 fois par jour, la Céfoxitine à la dose de 2 grammes 3 fois par jour, l'association Amoxicilline-acide clavulanique 1 gramme 3 fois par jour, la Tigécycline à la dose de 50 mg deux fois par jour avec dose de charge de 100 mg le 1^{er} jour. La Ceftazidime a été administrée à la dose de 6 grammes sur 24 heures à la seringue auto-pulsée. Le Céfépime a été administré à la posologie journalière de 1 gramme 2 fois par jour. Ces posologies étaient adaptées au poids des patients.

Les durées moyennes de traitement efficace étaient de 13 +/- 4 jours pour les pyélonéphrites, de 23 +/- 4 jours pour les prostatites aiguës, de 8 jours +/- 3 jours pour les cystites. Le patient présentant une prostatite chronique a bénéficié de 6 semaines d'antibiothérapie.

6. Evolution

- Guérison / échec

L'évolution des patients est schématisée **Figure 12**.

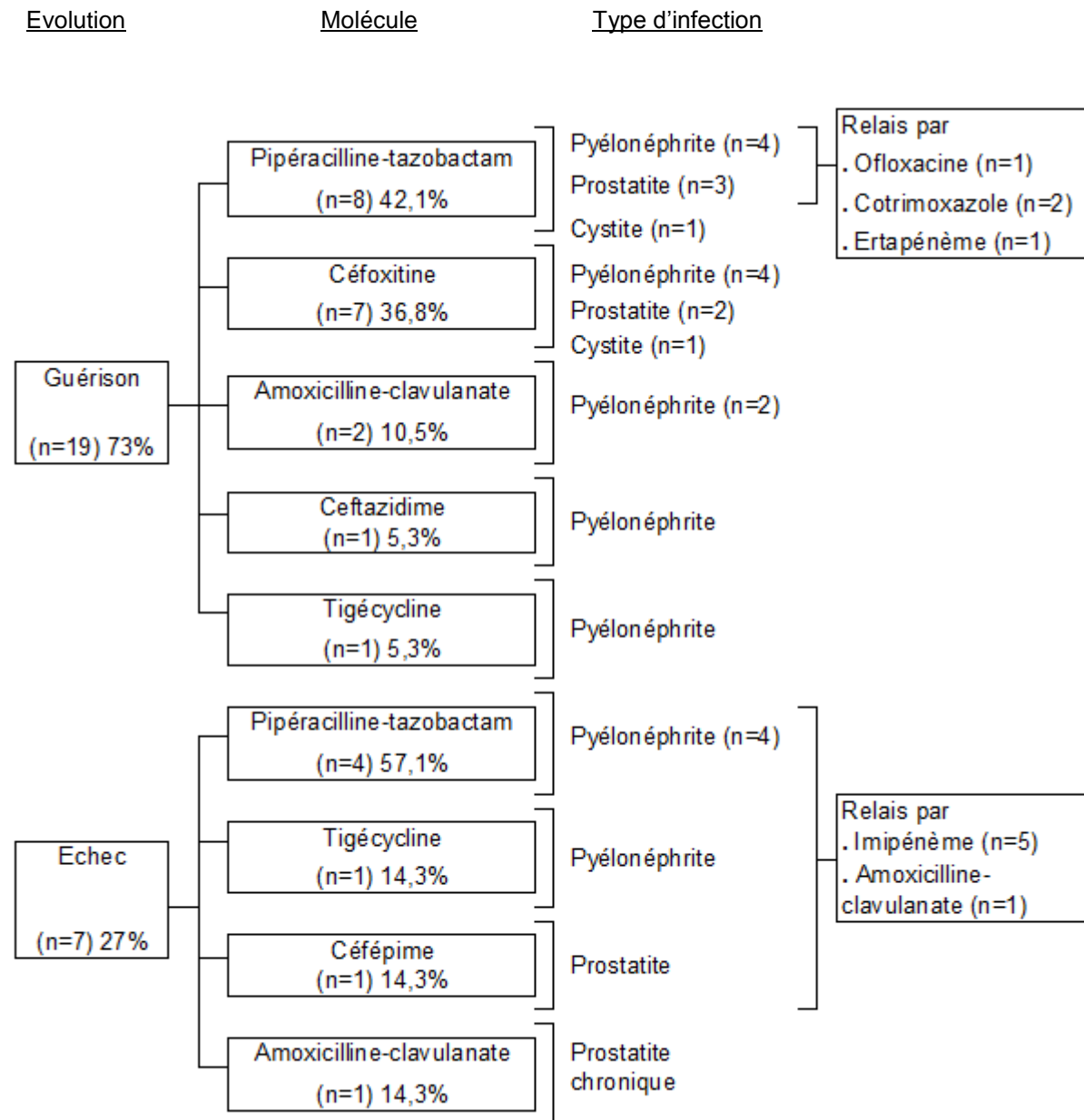


Figure 12 : Evolution des patients.

Près de $\frac{3}{4}$ des patients ont évolué favorablement avec une molécule autre que les Carbapénèmes. Il existait une bactériémie pour 6 patients soit 31,6%, un sepsis sévère pour 1 cas soit 5,3%. Des Aminosides ont été utilisés pour 7 patients soit 36,8 %.

Pour environ $\frac{1}{4}$ des patients le traitement par alternative aux Carbapénèmes était un échec. Pour tous ces patients, la bactérie était sensible à la molécule utilisée. Il existait une bactériémie chez 2 patients soit 28,6 %, un sepsis sévère pour 1 patient soit 14,3%. Parmi eux, 5 patients soit 71,4% ont finalement reçu de l'Imipénème, l'évolution était favorable dans tous les cas. Le délai moyen d'introduction des Carbapénèmes était de 4,4 +/- 3,8 jours pour ces patients.

- Effets secondaires

Pour l'ensemble de la population, les effets indésirables étaient une éruption cutanée sous Céfoxitine, une probable encéphalopathie aux β -lactamines sous Imipénème, une hyperthermie imputable à l'association Pipéracilline-tazobactam. A noter également une suspicion de néphrite immuno-allergique sous Imipénème, infirmée secondairement.

- Suivi

Tous les patients ont été suivis au décours de l'épisode infectieux, soit en hospitalisation, soit en consultation avec le service spécialisé de maladies infectieuses, soit en consultation par le médecin traitant. Douze des 19 patients guéris soit 63,1% présentaient également une guérison microbiologique avec absence de la bactérie sécrétrice de BLSE sur l'ECBU de contrôle après la fin du traitement.

- Récidive

Sur les 26 patients, il n'y eut qu'une seule récidive (3,8%) de l'infection urinaire à EBLSE. Il s'agissait d'un patient présentant une prostatite chronique à *E.coli* BLSE sans signes de gravité, dans un contexte de résection trans-urétrale de prostate récente motivée par des épisodes de prostatites à répétitions. Une antibiothérapie par Amoxicilline-acide clavulanique était poursuivie pendant 6 semaines (la souche était sensible). Le patient présentait une dysurie au décours du traitement, l'ECBU de contrôle retrouvait la même bactérie avec le même antibiogramme. Un traitement préventif à base de canneberge a été instauré.

Pour trois patients (11,5%) on retrouvait la même colonisation au décours du traitement, avec micro-organisme identique et antibiogramme concordant (à noter l'apparition d'une résistance à l'Amoxicilline-clavulanate chez une souche d'*E.coli* d'une patiente traitée par cette association, 10 jours après l'arrêt du traitement).

- Prise en charge du matériel

Sur les 8 patients ayant présenté une infection urinaire sur matériel, celui-ci a été retiré ou changé pour 4 patients soit 50%, l'information n'était pas disponible pour les 4 autres patients.

- Décès

Pendant la durée de l'étude 3 patients sont décédés d'étiologies non imputables à l'épisode infectieux : grabatérisation progressive en contexte d'accident vasculaire cérébral séquellaire avec dénutrition et escarre sacrée 5 mois après l'infection, œdème aigu pulmonaire au décours d'une surinfection bronchique 15 jours après

l'épisode urinaire, adénocarcinome colique évolutif avec décès plus d'un mois après l'infection.

Une patiente qui avait présenté une pyélonéphrite traitée avec succès par Amoxicilline-clavulanate est décédée 12 jours après, sans cause apparente et dans un contexte de syndrome de glissement chez une patiente grabataire sur séquelles d'accident vasculaire cérébral. L'ECBU à la sortie d'hospitalisation retrouvait l'*E.coli* BLSE initial avec apparition d'une résistance à l'association Amoxicilline-clavulanate, cependant la patiente n'avait pas présenté de signes de récurrence d'infection urinaire après sa sortie d'hospitalisation.

DISCUSSION

Ce travail est, à notre connaissance, la 1^{ère} étude française prospective concernant les thérapeutiques alternatives aux Carbapénèmes dans le traitement des infections urinaires à EBLSE. Dans notre cohorte de 26 patients, 19 soit près des $\frac{3}{4}$ ont évolué favorablement avec l'association Pipéracilline-tazobactam, la Céfoxitine, l'association Amoxicilline-acide clavulanique, la Ceftazidime, ou la Tigécycline.

La région Nord-Pas-de-Calais est la région française la plus touchée par l'épidémie d'EBLSE avec l'Île-de-France. L'enquête de surveillance des BMR CCLIN Paris Nord 2011 réalisée entre le 1^{er} avril et le 30 juin portant sur 164 établissements a retrouvé au total 1715 souches de SARM et 2059 BLSE (souches issues de prélèvements diagnostiques, avec exclusion des souches issues de prélèvements à visée écologique et des doublons) avec une densité d'incidence des BLSE supérieure à celles des SARM, en particulier en services de Soins Intensifs-Réanimation. L'incidence des EBLSE a augmenté d'un delta de +204% pour 1000 jours d'hospitalisation entre 2005 et 2011 [19]. Il se dégageait une répartition prédominante des EBLSE dans les services de médecine, dans les prélèvements urinaires et avec *E. coli* comme espèce principale (61,4%). Les co-résistances avec les Quinolones (21,2% de souches sensibles aux Quinolones classiques) et Aminocyclitolides (54,8% de souches sensibles à la Gentamicine, 74,3% pour l'Amikacine) étaient fréquentes. Cette même étude réalisée en 2012 nous a permis la comparaison de l'épidémiologie des EBLSE entre les Centres. On notait une large prédominance des EBLSE dans les services de Médecine pour les CH de Béthune, Douai et Dunkerque comparativement aux autres centres (70%, 82%, 62% respectivement), une fréquence des EBLSE dans les services des Urgences du CH

de Lens, de Roubaix et de Seclin (20%, 19% et 18%), dans les services de Réanimation des CHU de Lille, de Valenciennes et de Tourcoing (25%, 22% et 28%), dans les services de Soins Longue Durée (SLD) du CH de Roubaix (17%) et de Soins de suite et Réadaptation (SSR) du CH de Lens (32%) par rapport aux autres Centres. Les données pour le CH de Lens ont été recueillies à partir du fichier brut de la période du 1^{er} Janvier 2012 au 1^{er} Juin 2013, le Centre n'ayant pas participé à l'étude CCLIN Paris Nord 2^{ème} semestre 2012. Pour tous les Centres la majorité des souches provenait des prélèvements urinaires. Dans notre étude, les patients ont été inclus en majorité dans le CHU de Lille. Les patients étaient répartis de la façon suivante : 11 en service de Médecine soit 73,3% dont 1 dans le service d'Onco-Hématologie soit 6,7%, 2 en SSR soit 13,3%, 2 dans le service des Urgences soit 13,3%. Cette répartition reflète l'incidence des EBLSE tirée de l'étude CCLIN Paris Nord BMR 2012 pour le 2^{ème} trimestre 2012 au CHU de Lille (**Figure 13**) :

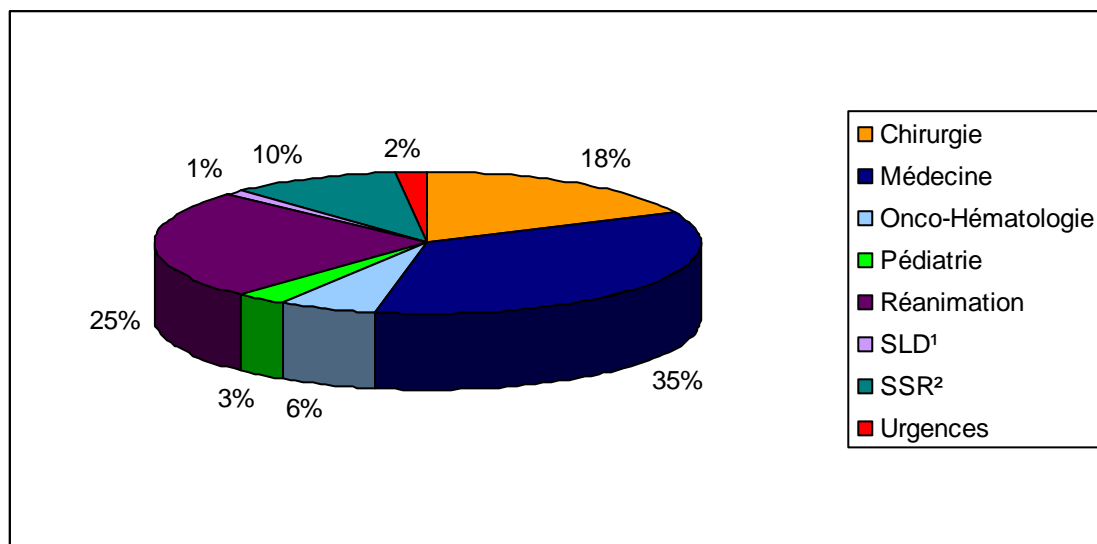


Figure 13 : Etude CCLIN Paris Nord BMR 2^{ème} semestre 2012 au CHRU Lille, répartition par discipline des EBLSE (100 souches au total).

¹ Soins de longue durée

² Soins de suite et de réadaptation

L'analyse n'a pu porter sur les données annuelles de 2012 qui n'étaient pas disponibles pour tous les Centres.

Aucun patient n'a été inclus dans les CH de Dunkerque, de Lens, et de Valenciennes. En effet aucun patient des ces Centres ne correspondaient aux critères choisis pendant cette période. Les techniques de détection des EBLSE étaient comparables entre les Centres sauf pour le CH de Dunkerque où les CMI des C3G étaient interprétées « I » lors de la découverte d'une BLSE, limitant les alternatives possibles aux Carbapénèmes et donc l'inclusion dans ce travail. Par ailleurs le recours fréquent à l'Ertapénème dans ce contexte pour des raisons pratiques a limité le nombre de patients incluables dans l'étude. En effet la majorité des patients concernés étaient âgés avec des difficultés d'abord veineux fréquentes, son utilisation permettait le retour au domicile des patients en 1 seule injection intra-veineuse ou sous-cutanée.

Concernant les données démographiques, la prédominance des femmes dans notre étude concorde avec la littérature sur les infections urinaires à uropathogènes classiques [47] et les infections urinaires à EBLSE comme rapporté par Pitout *et al.*, Rodríguez-Baño *et al.* [12,54], et s'explique avant tout par des raisons anatomiques. Ceci est néanmoins controversé pour les infections à EBLSE puisque certaines études retrouvent des infections plus fréquentes chez les sujets de sexe masculin [52,55]. L'âge supérieur à 60-65 ans selon les études paraît également comme facteur de risque, comme chez nos patients [12,52,54] et pourrait être lié à la plus grande fréquence de comorbidités et d'hospitalisation dans cette tranche d'âge.

Dans les travaux portant sur les infections à EBLSE en milieu communautaire dont une méta-analyse multinationale (Europe, Asie et Amérique du Nord) les

comorbidités associées rapportées étaient le diabète, les pathologies pulmonaires, neurovasculaires et rénales [12,52]. Ces données étaient comparables à celles de notre étude en dehors des pathologies pulmonaires qui n'apparaissaient pas comme facteur de risque, et des pathologies cardio-vasculaires fréquemment retrouvées chez nos patients et pouvant être liées à l'âge. Les antécédents d'hospitalisation, de manoeuvre invasive urinaire, d'exposition aux β -lactamines et/ou Fluoroquinolones les 3 mois précédant l'épisode ainsi que les infections urinaires à répétition sont des facteurs significativement associés aux infections à EBLSE dans la littérature et concernent également une majorité de nos patients [12,52]. Ces facteurs de risque s'expliquent principalement par mécanisme de pression de sélection.

Les études ayant inclus des patients résidant en long séjour et étudié l'état de dépendance fonctionnelle initiale associent ces facteurs au risque de présenter une infection à EBLSE, suggérant le rôle de la transmission croisée par contact étroit entre les patients et le personnel de santé. Là encore ces critères étaient retrouvés fréquemment chez nos patients. La localisation plasmidique de leurs gènes ainsi que leur réservoir digestif avec plus de 10^8 *E. coli* par gramme de selles sont à l'origine du caractère épidémique des BLSE [6,8]. La colonisation urinaire récente à EBLSE a été rapportée comme facteur de risque d'infection [55,56] mais reste controversée, retrouvée dans notre cohorte pour la moitié des patients. Les voyageurs à l'étranger (notamment en Inde, Moyen Orient, et Afrique) ainsi que le pays de naissance hors de l'Europe sont également considérés à risque d'infection à EBLSE, faisant des mouvements de population un facteur de diffusion mondiale de ces souches. Outre le mésusage des antibiotiques, sont incriminés les phénomènes de migration urbaine et de surpeuplement, l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire, la gestion non conforme des eaux usées, et le rôle de la colonisation

rectale dans ces pays d'intérêt touristique croissant [49,53,57,58]. Nous n'avons étudié que les voyages et cette donnée n'était renseignée que pour 8 patients qui n'en avaient pas effectué. Par ailleurs la présence de BLSE dans le monde animal et dérivés alimentaires a été démontrée. L'implication du régime alimentaire comme facteur de risque de BLSE reste néanmoins controversé [49,59].

Dans notre étude, la majorité des infections étaient des pyélonéphrites compliquées (ou, selon les recommandations à venir, à risque de complication) liées aux soins survenant chez des femmes. Quinze virgule quatre % des patients présentaient un antécédent de séjour en réanimation récent, reconnu comme facteur de risque d'infection à EBLSE en lien avec les manœuvres invasives. Un tiers des infections survenaient sur matériel. Seulement 2 des patients ont présenté un sepsis sévère, probablement en raison de l'absence d'inclusion des patients dans les services de réanimation. *E. coli* était le micro-organisme le plus fréquent (84,6%), ne dénotant pas des données internationales, nationales et régionales [4,5,9,19,60].

Les Carbapénèmes ont été prescrits en antibiothérapie probabiliste chez des patients dont la colonisation à EBLSE était connue, en antibiothérapie adaptée dans des cas d'échec ou de résistance au traitement initial. Ces attitudes sont conformes aux recommandations de bon usage des Carbapénèmes [61].

L'association Pipéracilline-tazobactam a été initiée en probabiliste en contexte d'infections associées aux soins, concordant avec les recommandations de bonne utilisation [62]. Près de la moitié des patients ont reçu cette association comme antibiothérapie adaptée, pour des infections parenchymateuses dont une avec sepsis sévère. Sur 12 patients au total on comptait un taux de guérison de 66,7% (8

patients) et un taux d'échec de 33,3% soit 4 patients. Ces 4 patients présentaient des pyélonéphrites aiguës compliquées dont 1 avec sepsis sévère, les bactéries étaient toutes sensibles. Deux patients avaient reçu de l'Amikacine en association. Fait étonnant, une patiente présentant une pyélonéphrite sans bactériémie ni signe de gravité a évolué favorablement après 72h de traitement par Pipéracilline-tazobactam alors que la souche y était résistante (la patiente avait reçu de l'Amikacine en association). Tumbarello *et al.* ont mené la première grande étude (48 cas) démontrant la sensibilité *in vitro* du traitement par β -lactamine-inhibiteur de β -lactamase sur les souches BLSE [30,31]. Dans une étude espagnole menée par Rodríguez-Baño *et al.* portant sur 43 cas de bactériémies à *E.coli* BLSE, 95% des souches étaient sensibles *in vitro* à l'association Pipéracilline-tazobactam, contre 67% pour l'association Amoxicilline-acide clavulanique [29]. En 2006 une étude dans laquelle 23 patients furent traités avec une association de Pipéracilline-tazobactam concluait à leur efficacité dans 6 sur 6 cas d'infections urinaires, quelque soit la CMI [30,32]. Rodríguez-Baño *et al.* ont mené une analyse *post hoc* à partir de 6 études prospectives de bactériémies à *E.coli* BLSE traitées soit par une association β -lactamine-inhibiteurs de β -lactamases (Pipéracilline-tazobactam et Amoxicilline-acide clavulanique) soit par Carbapénèmes. La mortalité était significativement plus basse chez les patients traités par l'association comparativement à ceux traités par Carbapénèmes [34]. Les limites de cette étude étaient le caractère non randomisé avec utilisation des Carbapénèmes chez les patients les plus sévères, l'utilisation de doses élevées d'association β -lactamine-inhibiteur de β -lactamase (Pipéracilline-tazobactam 4500 mg toutes les 6 heures) et avec CMI basses en raison de l'effet inoculum (élévation des CMI de l'association Pipéracilline-tazobactam lorsque l'inoculum atteint 10^7 UFC/ml) [63,64]. Plus récemment une méta analyse portant sur

1584 patients présentant des bactériémies à EBLSE a montré qu'il n'y avait pas de différence de mortalité entre un traitement par Carbapénèmes et un traitement par une association β -lactamine-inhibiteurs de β -lactamases, alors qu'elle était plus élevée pour les autres molécules alternatives [65]. Il semble que la perfusion de 3,375 g toutes les 4 heures soit le mode d'administration le plus optimal dans les infections à EBLSE, comparativement à d'autres schémas incluant la perfusion continue [66].

Un peu moins d'un tiers des patients ont reçu une antibiothérapie adaptée par Céfoxitine, l'évolution était favorable pour les 7 patients soit 100%. Il s'agissait d'infections urinaires sans bactériémie ni critère de gravité associés. Une seule patiente a reçu des aminosides en association. Pour 2 patients la CMI était de 8 mg/L. Il a récemment été démontré qu'à partir d'une CMI > 2mg/L la probabilité d'efficacité diminuait fortement, parallèlement à l'élévation de la CMI [67]. Cette donnée constitue une limite à l'utilisation de cette molécule dans les centres où la CMI exacte n'est pas renseignée. Par ailleurs l'augmentation de la durée de perfusion de la Céfoxitine (4h vs 1h) semblait optimiser sa probabilité de succès dans les infections parenchymateuses, quelque soit la CMI [67]. Un des patients ayant reçu de la Céfoxitine pesait plus de 100 Kg, il n'y a à notre connaissance aucune donnée sur l'intérêt d'augmenter la posologie de la Céfoxitine chez l'obèse. Dans une étude rétrospective Lee *et al.* n'avaient pas retenu de différence de mortalité entre des patients avec bactériémie à *K. pneumoniae* traités pour une part par une Céphamycine (Flomoxef®) et un Carbapénème pour l'autre, avec bactéricidie similaire quelque soit l'inoculum bactérien [36]. Récemment un patient présentant une prostatite aigue sur sonde à *K. pneumoniae* sécrétrice de BLSE compliquée de bactériémie et a été traité avec succès par Céfoxitine en association

à des Aminosides pendant cinq jours par une équipe lilloise [37]. Cette molécule est cependant incriminée dans l'induction de β -lactamases et d'imperméabilité par modification de porines [68,69].

Le faible nombre de patients ayant reçu l'association Amoxicilline-acide clavulanique ne nous permet pas de tirer de conclusions sur cette association dans les infections urinaires à EBLSE. Un patient dont la souche était sensible n'a pas évolué favorablement, allant contre le fait d'associer sensibilité *in vitro* et efficacité clinique. Sur 122 infections à *E. coli* BLSE communautaires et principalement urinaires, Rodríguez-Baño *et al.* avaient retrouvé une efficacité de l'Amoxicilline-acide clavulanique dans 93 % des cas lorsque la CMI était ≤ 8 mg/L, avec 84 % de guérison clinique sur 37 patients atteints de cystite [12].

Un seul patient a reçu un traitement par Céfépime, sans succès. L'utilisation du Céfépime dans ce contexte est controversée. En effet les CMI du Céfépime pour les EBLSE sont supérieures à celles des non producteurs [70], même si les concentrations critiques ont été modifiées récemment par l'EUCAST [27]. Les études portant sur l'efficacité du Céfépime en comparaison avec les Carbapénèmes (infections pulmonaires, urinaires et bactériémies) laissent conclure à son infériorité, avec mortalité associée plus élevée [71,72,73,74].

Deux patients traités initialement par Imipénème ont reçu une antibiothérapie adaptée par Tigécycline, ne permettant pas l'analyse de l'intérêt de la molécule. Une revue de la littérature réalisée en 2008 a démontré l'efficacité *in vitro* de la Tigécycline sur des souches productrices de BLSE avec notamment sensibilité de 99% des *E. coli* (737 souches) [46]. Cliniquement, on comptait 69% de succès (13 patients) dont 73% en monothérapie sur 19 cas d'infections à prédominance intra-abdominales [46]. Une CMI ≥ 2 mg/L était le plus souvent associée à un échec

[46]. Par ailleurs des cas d'apparition de résistance au cours du traitement ont été décrits [46]. Le patient ayant évolué favorablement sous Tigécycline dans notre étude présentait une bactériémie avec sepsis sévère initialement, fait surprenant puisque cette molécule à activité bactériostatique possède une faible excrétion urinaire et une concentration sanguine maximale proche de la CMI, laissant présager une efficacité sub-optimale dans les infections urinaires et bactériémies. Par ailleurs elle possède une activité moindre sur *Enterobacter spp* et *Serratia spp* et est inactive sur *Proteus spp* [45,46].

Une patiente a été traitée avec succès par Ceftazidime associée à l'Amikacine pendant 3 jours. Une étude chinoise a été réalisée sur 22 épisodes de bactériémies à *E.coli* BLSE d'origine urinaire en majorité. Sur 7 patients traités par Ceftazidime (monothérapie ou association) il y eut 1 seul échec en contexte d'abcès abdominal [40]. La CMI semble être le facteur déterminant pour le traitement des EBLSE par C3G avec CMI ≥ 2 mg/L corrélée à l'échec [28,38,39,41,42].

L'Aminoside utilisé en association aux autres molécules était l'Amikacine. Cette molécule semble en effet être l'Aminoside le plus efficace dans ce contexte, la Gentamicine étant plus touchée par les corésistances [12][52]. Aucun des patients de notre cohorte dont la colonisation urinaire à EBLSE était connue n'a reçu une association C3G et Aminosides en probabiliste, comme les recommandations à venir le suggèrent [75].

Aucun de nos patients n'a été traité par Fosfomycine, d'une part parce que les cystites n'ont concerné que peu de patients (n=2), d'autre part parce que cette molécule n'est pas testée sur les souches d'EBLSE au CHU de Lille. Une méta-analyse datant de 2010 a retrouvé des taux de sensibilité à la Fosfomycine de plus de 90% sur les souches d'EBLSE [43]. Cliniquement le traitement oral de cystites à

E. coli BLSE par Fosfomycine, compliquées ou non, était efficace dans près de 94 % des cas [43,44]. Concernant plus particulièrement les infections communautaires, une étude espagnole a montré une sensibilité de 100% à la Fosfomycine des 122 souches d'*E. coli* BLSE responsables de cystites, avec une efficacité clinique de 93 % en monodose orale de 3 grammes [12]. Depuis 2007 et parallèlement à une utilisation croissante, de forts taux de résistance ont été décrits chez un clone d'*E. coli* identifié dans la région de Madrid, O25 b-ST131 producteur d'une BLSE type CTX-M-15 [76].

Les Céphalosporines ont été très peu prescrites dans notre étude, témoignant de la difficulté des cliniciens à s'adapter aux nouvelles recommandations incitant à les utiliser alors qu'elles n'étaient pas recommandées avant 2011 dans cette indication.

Dans notre étude 73% des patients polypathologiques présentant des infections urinaires à EBLSE compliquées ont évolué favorablement grâce à une molécule alternative aux Carbapénèmes, avec des taux de guérison notables de 66,7% pour les associations Pipéracilline-tazobactam, de 100% pour la Céfoxitine. Ces molécules étaient généralement bien tolérées. Ce choix semble donc justifié et préférable aux Carbapénèmes en fonction du contexte, entrant dans le cadre d'une stratégie de désescalade antibiotique. En effet si l'association entre traitement initial inadapté et élévation de la mortalité est controversée dans les infections à EBLSE, le site urinaire semble lié à une moindre mortalité comparativement aux autres sites [29,77,78,79]. Nous proposons donc l'attitude suivante pour la prise en charge des infections urinaires documentées à EBLSE, selon le cas et les CMI (**Figure 14**)[51] :

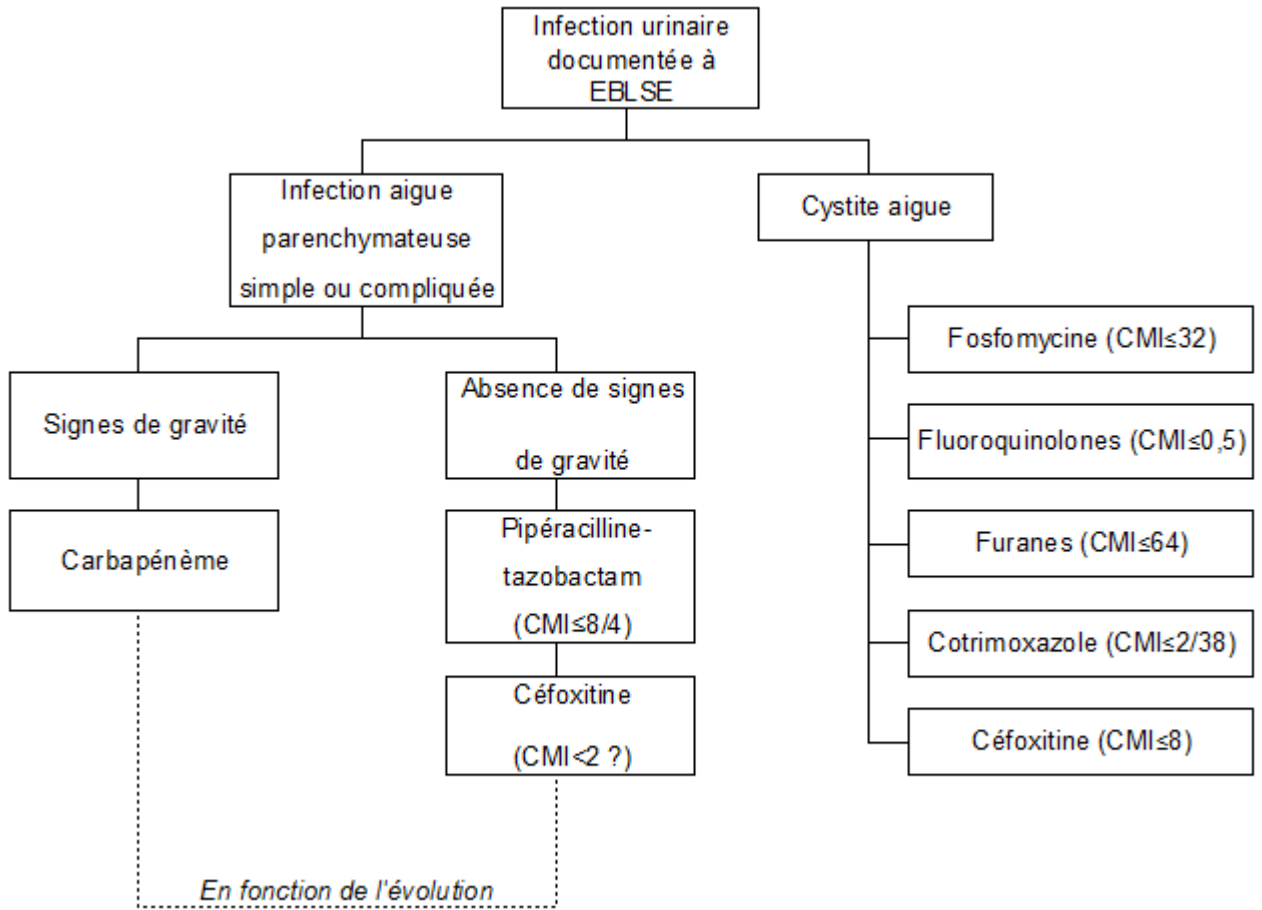


Figure 14 : Proposition d’algorithme pour la prise en charge des infections urinaires à EBLSE.

Dans tous les cas, une réévaluation du traitement à 48-72h est nécessaire. L’évaluation de l’intérêt du traitement par l’association Amoxicilline-clavulanate, des Céphalosporines et de la Tigécycline comme alternatives aux Carbapénèmes dans les infections urinaires à EBLSE n’a pu être réalisée dans notre étude en raison du faible effectif. L’étude de ces molécules mérite la réalisation de travaux supplémentaires.

Les limites de notre étude sont nombreuses. Le faible effectif ne permet pas de conclusions significatives sur l'intérêt et les inconvénients de chaque molécule, notamment pour l'association Amoxicilline-acide clavulanique, les Céphalosporines et la Tigécycline. Par ailleurs la Fosfomycine n'a pas été étudiée. On assistait à un effet centre avec biais de recrutement puisque la majorité des patients ont été inclus au CHU de Lille et qu'aucun patient n'a été inclus dans 3 centres, ne permettant pas l'évaluation des pratiques régionales. La forme observationnelle et sans randomisation de l'étude, avec les nombreux changements de molécules effectués ne permet pas la distinction précise d'efficacité entre les molécules alternatives, ni leur comparaison avec les Carbapénèmes. Pour les patients qui présentaient d'autres points d'appel clinique que l'infection urinaire pour le syndrome de réponse inflammatoire systémique, les critères de guérison ou d'échec ne peuvent être uniquement attribués à l'antibiothérapie choisie. Par ailleurs ces patients ont reçu une antibiothérapie à plus large spectre que s'ils n'avaient présenté qu'une symptomatologie urinaire, auquel cas un traitement par Céfoxitine aurait éventuellement été choisi. Le manque d'informations demandées dans la fiche de recueil par souci de commodité pour le prescripteur a conduit à une attitude de recueil rétrospectif après inclusion des patients en prospectif, via les logiciels informatiques, les dossiers et le médecin traitant des patients. De plus ces feuilles étaient remplies de manière clinicien-dépendante. L'inclusion des patients en activité transversale dans les autres services que ceux du clinicien pouvait biaiser le choix des molécules alternatives par précaution. Pour une patiente présentant une pyélonéphrite compliquée à *E.coli* BLSE sans critères de gravité et avec syndrome de réponse inflammatoire systémique peu marqué il était difficile de conclure à une guérison en raison de la stérilisation de l'ECBU spontanément, le même jour que

l'introduction de la Céfoxitine. Enfin, les techniques de détection des EBLSE et d'antibiogramme au laboratoire étaient inhomogènes.

La poursuite de ce travail en vue d'augmenter l'effectif nous semble intéressante, notamment pour l'étude de la Céfoxitine dont les travaux en clinique sont limités dans la littérature. Ceci paraît envisageable au vu du réseau ainsi établi, grâce à la collaboration des Infectiologues, Bactériologistes et Hygiénistes de la région.

Au terme de cette étude il semble que l'utilisation de molécules telles que l'association Pipéracilline-tazobactam, la Céfoxitine, l'association Amoxicilline-acide clavulanique, la Ceftazidime, ou la Tigécycline sont raisonnablement envisageables dans le traitement des infections urinaires à EBLSE, en fonction du cas et de la CMI. Actuellement d'autres alternatives font irruption dans l'arsenal des molécules d'épargne des carbapénèmes, avec par exemple :

- La Témocilline, Pénicilline semi-synthétique dérivée de la Ticarcilline possédant une grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases [80]. Cette molécule n'est actuellement pas commercialisée en France. *In vitro* des taux de sensibilité de 92% ont été rapportés sur 162 souches d' *E.coli* BLSE [80]. *In vivo* des taux d'efficacité clinique et microbiologique de 84% et 86% ont été rapportés par une étude rétrospective portant sur 92 infections (urinaires ou bactériémies en majorité) à entérobactéries BLSE ou productrices d'une céphalosporinase dérégulée [81]. La dose optimale retenue était de 2 grammes 2 fois par jour [81].
- Le Pivmécillinam est une Aminidopénicilline active sur les entérobactéries, stable vis-à-vis de la plupart des β -lactamases et avec bonne diffusion urinaire, de forme orale [82]. Cette molécule est largement utilisée dans les pays Scandinaves pour le traitement des infections urinaires non compliquées, alors que son utilisation est

marginale en France. Son activité *in vitro* sur les souches d'*E.coli* BLSE a été démontrée [82][83] ainsi que son efficacité clinique dans les cystites à *E.coli* et *K. pneumoniae* BLSE, malgré un faible taux d'éradication microbiologique et avec un effet sous optimal [83]. Un cas de pyélonéphrite récidivante à *E.coli* BLSE traitée de façon prolongée (2 ans !) avec succès par Pivmécillinam 400 mg/j a été décrit [84]. Malheureusement cette molécule n'est plus remboursée.

- Connue aussi sous le nom de NXL104, l'Avibactam est un nouvel inhibiteur de β -lactamase possédant une puissante activité *in vitro* sur les BLSE, les céphalosporinases chromosomiques et les carbapénémases de type KPC [85]. Seule, son activité est modérée mais c'est en association avec les Céphalosporines et notamment la Ceftazidime et Ceftriaxone qu'il permet d'en restaurer la sensibilité vis-à-vis des β -lactamases [85,86,87]. Son mécanisme d'action est la formation d'une liaison covalente stable et irréversible au niveau de leur site d'action [85,88].

Une étude internationale randomisée en double aveugle a été réalisée récemment sur 135 cas d'infections urinaires compliquées selon 2 schémas : Ceftazidime + Avibactam (500 mg et 125 mg/8h) ou Imipénème-cilastatine (500 mg /6h). L'efficacité était comparable entre les 2 groupes. Parmi les patients dont l'uropathogène était résistant à la Ceftazidime, la réponse était observée dans 6 cas sur 7 (85.7%) avec Ceftazidime-avibactam. Le faible nombre de patients inclus était la principale limite de cette étude encourageante [89].

CONCLUSION

Les infections à entérobactéries BLSE représentent un enjeu thérapeutique majeur. Malgré les nombreuses limites de notre travail, il semble que l'association Pipéracilline-tazobactam et la Céfoxitine soient des alternatives possibles aux Carbapénèmes dans les infections urinaires documentées à EBLSE. L'analyse des autres alternatives telles que l'association Amoxicilline-acide clavulanique, les Céphalosporines et la Tigécycline n'a pu être réalisée dans ce travail. La poursuite de cette étude via le réseau de collaboration entre les différents centres régionaux, avec un effectif plus important, permettrait une analyse plus fiable des intérêts, limites et indication précises de ces molécules dans ce contexte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofuran, cefamandole and cefturoxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315–317.
2. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:323–334.
3. Buré A, Legrand P, Arlet G, Jarlier V, Paul G, Philippon A. Dissemination in five French hospitals of *Klebsiella pneumoniae* serotype K25 harbouring a new transferable enzymatic resistance to third generation cephalosporins and aztreonam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 1988;7:780–782.
4. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–686.
5. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2008;13.
6. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466–475.
7. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:459–469.
8. Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Haut conseil de la santé publique (2010).
9. Pitout JDD, François Lesesve, Service d'hématologie Biologique. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159–166.
10. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52–59.
11. Zahar J-R, Bille E, Schnell D, Lanternier F, Mechai F, Masse V, et al. [Extension of beta-lactamases producing bacteria is a worldwide concern]. *Médecine Sci MS* 2009;25:939–944.
12. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897–1902.

13. Proportion de souches invasives de E.Coli résistantes aux céphalosporines de 3ème génération, Europe, 2002. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
14. Proportion de souches invasives de E.Coli résistantes aux céphalosporines de 3ème génération, Europe, 2011. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network(EARS-Net)
15. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2008;14 Suppl 1:144–153.
16. Fournier S, Brun-Buisson C, Jarlier V. Twenty years of antimicrobial resistance control programme in a regional multi hospital institution, with focus on emerging bacteria (VRE and CPE). Antimicrob Resist Infect Control 2012;1:9.
17. D.Trystram, V.jarlier. Enquête BMR AP-HP 2011- Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène (2012).
18. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France-Résultats 2011. Réseau BMR-RAISIN.
19. Arnaud I. Réseau BMR-Résultats 2011. CCLIN Paris Nord (2013).
20. Nordmann P, Carrer A. Les carbapénèmases des entérobactéries. Arch Pédiatrie 2010;17:S154–S162.
21. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228–236.
22. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011;17:1791–1798.
23. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? Lancet Infect Dis 2011;11:381–393.
24. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol 2006;9:466–475.
25. E.coli résistants aux fluoroquinolones en Europe en 2011. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net),
26. Argumentaire pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3ème génération et l'aztréonam vis à vis des entérobactéries [Internet]. Comité de l'Antibiogramme de la société française de Microbiologie (2011).
27. Breakpoints and expert rules for 3rd and 4th generation cephalosporins and aztreonam for Enterobacteriaceae with and without acquired beta-lactam resistance mechanisms. EUCAST (2010).

28. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206–2212.
29. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2006;43:1407–1414.
30. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin-tazobactam. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008;14 Suppl 1:181–184.
31. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:498–504.
32. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2244–2247.
33. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;50:40–48.
34. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;54:167–174.
35. Kosmidis J, Hamilton-Miller JM, Gilchrist JN, Kerry DW, Brumfitt W. Cefoxitin, a new semi-synthetic cephamycin: an in-vitro and in-vivo comparison with cephalothin. *Br Med J* 1973;4(5893):653–655.
36. Lee C-H, Su L-H, Tang Y-F, Liu J-W. Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1074–1077.
37. Boyer M, Bignon A, Desein R, Faure K, Guery B, Kipnis E. [Cefoxitin and ESBL]. *Médecine Mal Infect* 2012;42:126–128.

38. Ho P-L, Chan W-M, Tsang KWT, Wong SSY, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 2002;34:567–573.
39. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002;34:135–146.
40. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:351–357.
41. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574–4581.
42. Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2005;11 Suppl 6:10–17.
43. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43–50.
44. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2007;29:62–65.
45. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:470–480.
46. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:895–904.
47. Recommandations de bonne pratique - Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Afssaps (2008).
48. Définition des infections associées aux soins-Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports (2007).
49. Nicolas-Chanoine M-H, Jarlier V, Robert J, Arlet G, Drieux L, Leflon-Guibout V, et al. Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study. *PloS One* 2012;7:e30498.

50. SFAR - Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu) (2005)
51. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie-Recommandations 2013. SFM (2013).
52. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009;49:682–690.
53. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect* 2008;57:441–448.
54. Pitout JDD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004;38:1736–1741.
55. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2006;42:925–934.
56. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infections in Thailand: A case-case-control study. *Am J Infect Control* 2007;35:606–612.
57. Peirano G, Laupland KB, Gregson DB, Pitout JDD. Colonization of returning travelers with CTX-M-producing *Escherichia coli*. *J Travel Med* 2011;18:299–303.
58. Memish ZA, Venkatesh S, Shibl AM. Impact of travel on international spread of antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:135–142.
59. Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Catry B, et al. Diversity of extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases among cloacal *Escherichia coli* Isolates in Belgian broiler farms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1238–1243.
60. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1205–1214.
61. R. Gauzit, L. Gutmann, C. Brun-Buisson, V. Jarlier, B. Fantin. *Recommandations de bon usage des carbapénèmes*. Elsevier Masson(2010).
62. Commission de la transparence. Pipéracilline-Tazobactam Orchid Europe 2 g/250 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion B/1 (CIP 388 452-5)

Pipéracilline-Tazobactam Orchid Europe 4 g/500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion B/1. Haute Autorité de Santé (2009).

63. Perez F, Bonomo RA. Can we really use β -lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;54:175–177.
64. Betriu C, Salso S, Sánchez A, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avil I, et al. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against Enterobacteriaceae resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:1–5.
65. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2793–2803.
66. Reese AM, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:114–119.
67. H. Guet-Revillet. La cefoxitine est-elle efficace en cas de pyélonéphrite aiguë (PNA) à Escherichia coli sécréteur de bêta-lactamase à spectre étendu BLSE ? Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (2012).
68. Sanders CC, Sanders WE Jr. Emergence of resistance to cefamandole: possible role of cefoxitin-inducible beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15:792–797.
69. Pangon B, Bizet C, Buré A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, et al. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of Klebsiella pneumoniae producing a TEM-3 beta-lactamase. *J Infect Dis* 1989;159:1005–1006.
70. Endimiani A, Perez F, Bonomo RA. Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:805–824.
71. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3442–3447.
72. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing Enterobacter aerogenes in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2006;12:56–62.

73. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3936–3942.
74. Lee N-Y, Lee C-C, Huang W-H, Tsui K-C, Hsueh P-R, Ko W-C. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013;56:488–495.
75. Galpérine T, Caron F. Bonnes pratiques cliniques-Infections urinaires communautaires: vers une révision des recommandations. 14es Journées Nationales d'Infectiologie (2013).
76. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:712–717.
77. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008;68:116–122.
78. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:333–341.
79. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.*2010;48:1726–1731.
80. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, de Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. In vitro activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:771–774.
81. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2628–2631.
82. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4006–4008.
83. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum β -

lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist Larchmt N* 2012;18:189–192.

84. Nicolle LE, Mulvey MR. Successful treatment of ctx-m ESBL producing *Escherichia coli* relapsing pyelonephritis with long term pivmecillinam. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:748–749.
85. Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, Delachaume C, Seys C, Stachyra T, et al. In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:410–417.
86. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Miossec C, Woodford N. NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1053–1056.
87. Lagacé-Wiens PRS, Tailor F, Simner P, DeCorby M, Karlowsky JA, Walkty A, et al. Activity of NXL104 in combination with beta-lactams against genetically characterized *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing class A extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2434–2437.
88. Stachyra T, Péchereau M-C, Bruneau J-M, Claudon M, Frère J-M, Miossec C, et al. Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5132–5138.
89. Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, Duttaroy DD, Kreidly Z, Lipka J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1921–1931.

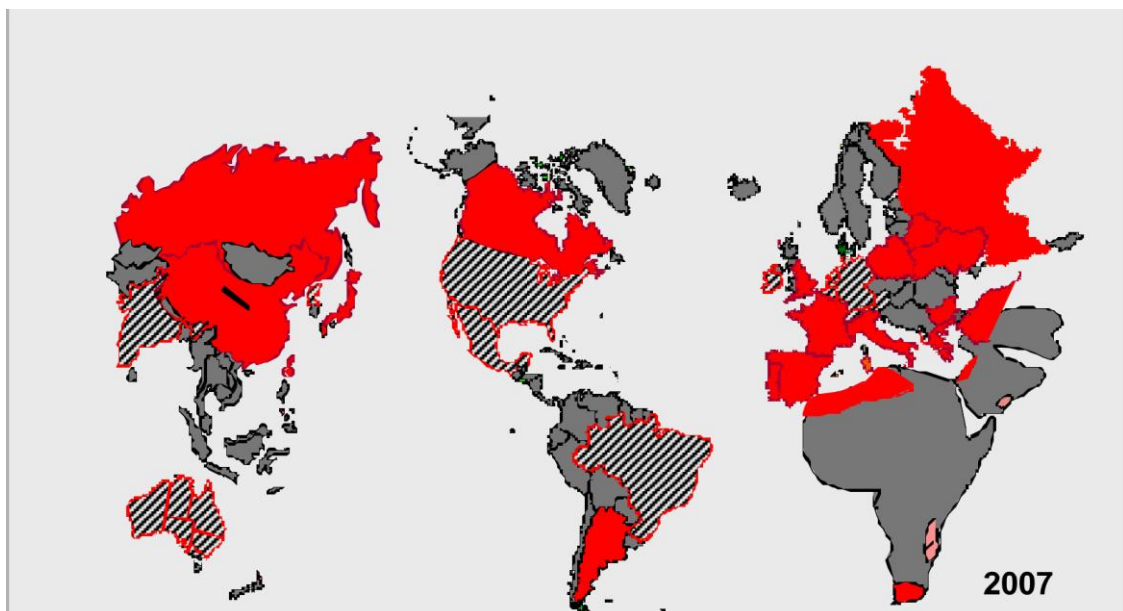
ANNEXES





Endémique : 

Sporadique : 

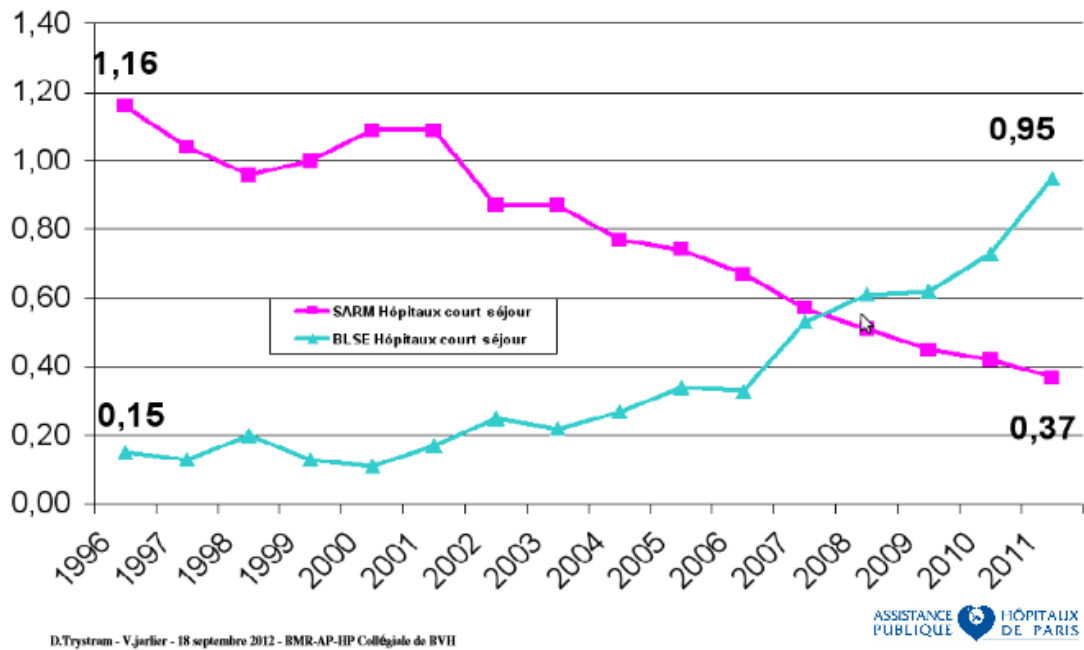
Annexe 1 : Situation épidémiologique de *E. coli* BLSE dans le monde en 2001-2002 [8]



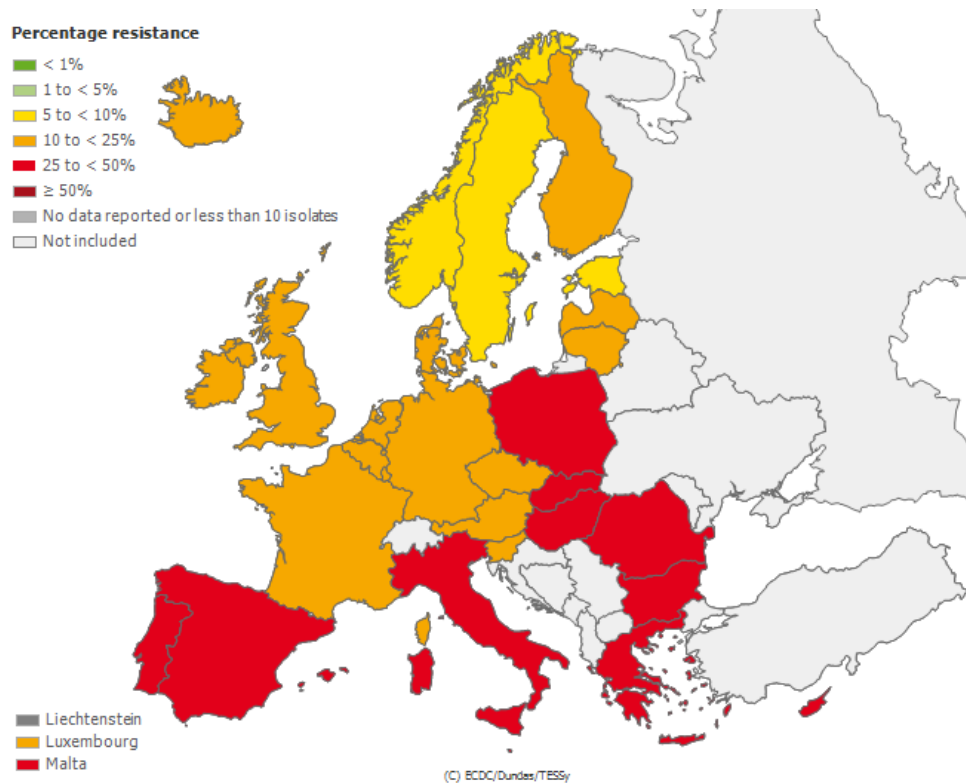
Endémique : 

Sporadique : 

Annexe 2 : Situation épidémiologique de *E. coli* BLSE dans le monde en 2007 [8]



Annexe 3 : Évolution de 1996 à 2011 de l'incidence pour 1000 journées d'hospitalisation des SARM et EBLSE dans les Hôpitaux de court séjour, AP-HP [17].



Annexe 4 : *E. coli* résistants aux Fluoroquinolones en Europe en 2011 [25]

PATIENT (Nom Prénom) :																						
Date d'hospitalisation :																					
Sexe (entourer) :	M F âge :																					
Poids :																					
ATCD et comorbidités :	<table border="0"> <tr> <td>diabète</td> <td>oui</td> <td>non</td> </tr> <tr> <td>immunosuppression (détails)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>uropathie</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>insuffisance rénale chronique</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>grossesse</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>chirurgie gynécologique (détails)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>autre</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	diabète	oui	non	immunosuppression (détails)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	uropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	insuffisance rénale chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	grossesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	chirurgie gynécologique (détails)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
diabète	oui	non																				
immunosuppression (détails)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
uropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
insuffisance rénale chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
grossesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
chirurgie gynécologique (détails)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
IURécurrentes (≥ 4 épisodes en 12 mois) :	oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Allergies (+ molécule) :	oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Dans les 3 mois précédents l'épisode :	oui non																					
Hospitalisation	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Expo aux bêta-lactamines	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Expo aux FQ	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Voyage (Inde, Moyen Orient, Afrique) les 3 ans précédents	oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
EPISODE (ECBU à joindre SVP)																						
Contexte nosocomial :	oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Infection :	oui non																					
Cystite aiguë compliquée	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Pyélonéphrite aiguë simple	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Pyélonéphrite aiguë compliquée	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Prostatite aiguë	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Prostatite chronique	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Matériel (+ date de pose) :	oui non																					
Sonde vésicale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Prothèses urétrales	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
autres	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Complications :	oui non																					
Insuffisance rénale chronique	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Obstacle	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Bactériémie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Sepsis sévère	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Choc septique	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
TRAITEMENT																						
Date d'initiation :																					
Empirique / documenté (entourer)																					
Molécule et argument du choix :																					
Changement (+ motif)																					
Posologie (mg/j), durée (jours) :	oui non																					
Association aminosides :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Effets secondaires :																					
EVOLUTION																						
Guérison :	oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Echec initial :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Récidive (+ détail) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Suivi (+ durée + ECBU de contrôle à joindre) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
Commentaires :																					

Annexe 5 : fiche de recueil de données de l'étude.

AUTEUR : Nom : MAMBIE

Prénom : Adeline

Date de Soutenance : 6 septembre 2013

Titre de la Thèse : Alternatives aux Carbapénèmes dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Etude prospective de 26 cas dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : Maladies Infectieuses

Mots-clés : infection urinaire, entérobactérie BLSE, Carbapénèmes.

Résumé : La diffusion croissante des entérobactéries productrices de BLSE est une réalité alarmante, et la prise en charge des infections par ces souches représente un enjeu prioritaire en raison des risques d'impasse thérapeutique et d'émergence de carbapénémases. Les objectifs de notre travail étaient d'une part d'avoir le reflet des pratiques régionales quant à l'utilisation de molécules alternatives aux Carbapénèmes dans les infections urinaires à EBLSE, et d'autre part d'évaluer l'efficacité de ces molécules dans ces infections.

Nous avons réalisé une étude prospective dans 9 Centres Hospitaliers de la région Nord-Pas-de-Calais entre le 01/06/2012 et le 01/06/2013, concernant des patients ayant présenté une infection urinaire à EBLSE traitée partiellement ou totalement par une molécule parmi les associations Pipéracilline-tazobactam et Amoxicilline-clavulanate, les Céphalosporines dont la Céfoxitine, la Tigécycline, et la Fosfomycine. L'inclusion des patients était assurée par les Infectiologues des Centres participants.

Au total 26 patients ont été inclus dans l'étude. Comme dans la littérature, les facteurs de risque associés à ces infections sont l'âge supérieur à 65 ans, les pathologies associées telles que le diabète, les pathologies rénales et cérébrovasculaires, les manœuvres invasives urinaires et l'exposition aux antibiotiques récentes. Soixante-six virgule sept % des patients qui avaient reçu l'association Pipéracilline-tazobactam (8 patients) et 100% de ceux ayant reçu un traitement par Céfoxitine (7 patients) ont évolué favorablement, avec une bonne tolérance du traitement. L'évaluation des autres molécules n'a pu être effectuée en raison du faible effectif.

En regard des ces résultats il semble que ces 2 molécules soient des alternatives de choix aux Carbapénèmes dans les infections urinaires documentées à EBLSE, dans le cadre d'une démarche de désescalade thérapeutique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Assesseurs : Madame le Professeur Karine FAURE
Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN

Directeur : Madame le Docteur Fanny VUOTTO

