

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE**

**Soutenu publiquement le 27 avril 2016
Par Mme Claire Duployez**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Antibiothérapie des infections urinaires :
sensibilité *in vitro* aux bêta-lactamines
nouvellement introduites dans les recommandations**

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur Anne Goffard, Université Lille 2, CHRU Lille

Assesseurs : Madame le Professeur Karine Faure, Université Lille 2, CHRU Lille
Monsieur le Docteur Christian Cattoen, CH Valenciennes
Madame le Docteur Caroline Loïez, CHRU Lille

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne Vachée, CH Roubaix



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice- présidents :

Professeur Alain DUROCHER

Professeur Régis BORDET

Professeur Eric KERCKHOVE

Professeur Eric BOULANGER

Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Damien CUNY

Professeur Benoit DEPREZ

Professeur Murielle GARCIN

Monsieur Pierre RAVAUX

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :

Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie :

Dr. Annie Standaert

Assesseur en charge de la recherche :

Pr. Patricia Melnyk

Assesseur délégué à la scolarité :

Dr. Christophe Bochu

Assesseur délégué en charge des
relations internationales :

Pr. Philippe Chavatte

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante :

M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-----------|--------------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| Mme | CAPRON | Monique | Immunologie |
| M. | DECAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie Clinique |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie |
| M. | DUTHILLEUL | Patrick | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie Clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | Chimie Organique (ICPAL) |

Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie Clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Chimie Thérapeutique 2 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences Végétales et Fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences Végétales et Fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie Générale |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie Générale |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences Végétales et Fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mme | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| Mme | GRAS | Hélène | Chimie Thérapeutique 3 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie Thérapeutique 2 |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY – MAILLOLS | Anne Catherine | Droit et économie Pharmaceutique |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHÉRAERT | Eric | Droit et économie Pharmaceutique |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |
| M | TARTAR | André | Chimie Organique |
| M. | VACCHER | Claude | Chimie Analytique |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie Organique |
| M. | MILLET | Régis | Chimie Thérapeutique (ICPAL) |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|--------------|------------------------|
| Mme | AGOURIDAS | Laurence | Chimie Thérapeutique 2 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie (90%) |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie Cellulaire |

| | | | |
|-----|-------------|------------------|----------------------------------|
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| Mme | CACHERA | Claude | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie Cellulaire (80%) |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie (80%) |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie Organique (80%) |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie (80%) |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie Cellulaire |
| M. | FARCE | Amaury | Chimie Thérapeutique 2 |
| Mme | FLIPO | Marion | Chimie Organique |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | GELEZ | Philippe | Biomathématiques |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacologie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie Thérapeutique 1 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie Pharmaceutique |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | NEUT | Christel | Bactériologie |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |

| | | | |
|-----|---------------|------------|---------------------------------|
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| M. | WILLEMAGNE | Baptiste | Chimie Organique |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences Végétales et Fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |
| M. | FURMAN | Christophe | Pharmacobiochimie (ICPAL) |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Chimie Organique (ICPAL) |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|----------------------------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie Pharmaceutique |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|--------|----------------------------------|
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie Pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|------------|--|
| Mme | BERTOUX | Elisabeth | Pharmacie Clinique - Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| M. | CUCCHI | Malgorzata | Information Médicale |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | GILLOT | François | Droit et économie Pharmaceutique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|-----------|---------------------|
| Mme | DEKYNDT | Bérengère | Pharmacie Galénique |
| M. | PEREZ | Maxime | Pharmacie Galénique |

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A ma présidente de thèse :

Madame le Docteur Anne Goffard

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Lille - Laboratoire de virologie, CHRU de Lille*

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie. Merci également pour la qualité de votre enseignement au cours des études pharmaceutiques et pour votre implication dans notre formation d'interne. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A mes juges :

Madame le Professeur Karine Faure

*Professeurs des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de médecine de Lille - Service des Maladies Infectieuses, CHRU de Lille*

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté d'évaluer cette thèse et de l'intérêt porté à ce travail. Recevez ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma considération.

Monsieur le Docteur Christian Cattoen

*Praticien Hospitalier
Chef de service du laboratoire de microbiologie, CH de Valenciennes*

Je vous remercie pour votre implication dans ce travail et suis sensible à l'honneur que vous me faites par votre présence. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Caroline Loïez

*Praticien Hospitalier
Institut de microbiologie. Laboratoire de Bactériologie, CHRU de Lille*

Je te remercie pour tes compétences professionnelles et ton enthousiasme communicatif pour la bactériologie, qui ne sont pas étrangers à mon intérêt grandissant pour cette discipline. Merci également pour ta disponibilité, tes conseils avisés et ton implication dans la réalisation de ce travail. Je te suis profondément reconnaissante.

A ma directrice de thèse :

Madame le Docteur Anne Vachée

*Praticien Hospitalier
Laboratoire de bactériologie, CH de Roubaix*

Vous m'avez fait l'honneur d'encadrer ce travail. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre disponibilité et vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre service et d'avoir partagé avec moi votre professionnalisme. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Je tiens également à remercier tout particulièrement :

Frédéric Wallet, pour sa disponibilité, sa sympathie et son aide précieuse pour la réalisation de ce travail, et de ceux à venir,

Marie Titécat, pour avoir partagé avec moi sa passion de la bactériologie et m'avoir encouragée dans cette voie,

Toutes les équipes de l'Institut de Microbiologie du CHRU de Lille, et du laboratoire de l'hôpital Victor Provo, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, pour leurs enseignements et leur bonne humeur,

Les équipes des autres laboratoires qui ont participé à cette étude : Valenciennes (C. Cattoen), Béthune (D. Descamps), Cambrai (B. Dumoulard), Douai (S. Hendricx), Armentières (A.C. Hochart), Lens (S. Ledru), Henin-Beaumont (T. Lestienne, I. Marquet), Arras (M.N. Noulard), Tourcoing (P. Patoz), Saint-Omer (S. Samaille),

Le laboratoire Eumédica, et Anne Sommerard, pour leur soutien logistique dans la réalisation de ce travail.

Enfin, je souhaiterais dédier cette thèse :

A mes amis et co-internes, particulièrement à Camille, ainsi qu'à Sonia, Camille et Cécile, avec qui j'ai partagé les bancs de la faculté,

A mes parents, mes frères Clément et Nicolas et ma belle-sœur Anne-Cécile, pour leurs encouragements et leur soutien durant toutes ces années,

A la joyeuse frimousse d'Augustin, mon filleul préféré,

A toute la famille Bricout pour son accueil chaleureux, et pour accepter le 14 mai prochain, de me laisser porter son nom,

Mais plus encore à toi, Nicolas, pour ton aide dans la réalisation de ce mémoire mais aussi et surtout pour l'amour et la joie que tu me procures au quotidien.

Préambule

Devant la constante évolution de l'épidémiologie bactérienne, et de l'état de nos connaissances, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) établit et diffuse régulièrement des recommandations pour le diagnostic, le traitement et la prévention des infections. En décembre 2015, elle propose ainsi des recommandations actualisées pour le diagnostic et l'antibiothérapie des infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte (1). Les stratégies qui y sont proposées sont basées sur l'évolution de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des principales bactéries en cause (efficacité), sur les données actualisées de pharmacovigilance (tolérance), sur l'effet collatéral des molécules sur le microbiote intestinal et les publications scientifiques évaluant de nouvelles stratégies, ainsi que sur le rapport 2013 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), caractérisant les antibiotiques considérés comme « critiques » : antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne et antibiotiques de dernier recours (2). Dans cette dernière réactualisation, les recommandations concernant les infections urinaires au cours de la grossesse, et celles concernant les infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ont été particulièrement réévaluées. Notamment, d'anciennes bêta-lactamines, qui n'étaient plus utilisées, ont ici retrouvé leur place : la témocilline et le pivmécillinam. Néanmoins, peu de données épidémiologiques de résistance sont disponibles pour ces molécules « oubliées » sur les bactéries en cause : notre étude s'attache donc à évaluer la sensibilité à ces molécules dans les indications où elles sont recommandées, à savoir le pivmécillinam sur les bactéries responsables d'infections urinaires gravidiques d'une part, et le pivmécillinam et la témocilline sur les entérobactéries productrices de BLSE isolées d'examen cyto-bactériologiques des urines (ECBU) d'autre part.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 12 |
| I- LES INFECTIONS URINAIRES | 12 |
| a. <i>Epidémiologie</i> | 12 |
| b. <i>Présentations cliniques</i> | 12 |
| c. <i>Micro-organismes responsables</i> | 14 |
| d. <i>Physiopathologie</i> | 14 |
| i. Pathogénèse..... | 14 |
| ii. Facteurs de risque de l'infection urinaire | 15 |
| e. <i>Diagnostic microbiologique</i> | 17 |
| i. Contexte clinique | 17 |
| ii. Bandelette urinaire | 17 |
| iii. Examen cyto bactériologique des urines | 18 |
| iv. Examens complémentaires | 21 |
| f. <i>Epidémiologie de la résistance</i> | 22 |
| g. <i>Stratégies thérapeutiques</i> | 23 |
| II- BETA-LACTAMINES NOUVELLEMENT PROPOSEES | 25 |
| a. <i>Famille des bêta-lactamines</i> | 25 |
| i. Mécanisme d'action | 25 |
| ii. Mécanismes de résistance des entérobactéries | 28 |
| iii. Résistance naturelle chez les entérobactéries | 31 |
| iv. Résistance acquise chez les entérobactéries..... | 33 |
| b. <i>Pivmécillinam</i> | 38 |
| i. Pharmacodynamie, spectre d'activité et indications | 38 |
| ii. Impact sur les flores commensales | 38 |
| iii. Tolérance..... | 39 |
| iv. Place dans la thérapeutique des infections urinaires communautaires | 39 |
| v. Etude de la sensibilité in vitro | 40 |
| c. <i>Témocilline</i> | 40 |
| i. Pharmacodynamie, spectre d'activité et indications | 40 |
| ii. Impact sur les flores commensales | 41 |
| iii. Tolérance..... | 41 |
| iv. Place dans la thérapeutique des infections urinaires communautaires | 42 |
| v. Etude de la sensibilité in vitro | 42 |
| III- LES INFECTIONS URINAIRES GRAVIDIQUES..... | 44 |
| a. <i>Particularités de l'infection urinaire en cours de grossesse</i> | 44 |
| b. <i>Molécules proposées</i> | 45 |
| c. <i>Place du pivmécillinam dans la thérapeutique des infections urinaires gravidiques</i> | 46 |
| IV- LES INFECTIONS URINAIRES A ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE | 47 |
| a. <i>Epidémiologie actuelle et facteurs de risque de colonisation</i> | 47 |
| b. <i>Epargner les carbapénèmes ?</i> | 49 |
| c. <i>Co-résistance des entérobactéries productrices de BLSE</i> | 50 |
| d. <i>Molécules proposées</i> | 52 |
| e. <i>Place de la témocilline et du pivmécillinam dans la thérapeutique des infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE</i> | 54 |
| OBJECTIFS | 55 |
| PARTIE 1 : ENTEROBACTERIES ISOLEES EN COURS DE GROSSESSE | 55 |
| PARTIE 2 : ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE | 55 |
| MATERIELS ET METHODES | 56 |
| PARTIE 1 : ENTEROBACTERIES ISOLEES EN COURS DE GROSSESSE | 56 |
| a. <i>Isolats bactériens inclus</i> | 56 |
| b. <i>Identifications et antibiogrammes</i> | 56 |

| | |
|---|------------|
| PARTIE 2 : ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE | 57 |
| a. <i>Isolats bactériens inclus</i> | 57 |
| b. <i>Identifications, confirmation de la production de BLSE et antibiogrammes</i> | 57 |
| RESULTATS | 59 |
| PARTIE 1 : ENTEROBACTERIES ISOLEES EN COURS DE GROSSESSE | 59 |
| PARTIE 2 : ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE | 61 |
| DISCUSSION..... | 73 |
| PARTIE 1 : INFECTIONS URINAIRES GRAVIDIQUES..... | 73 |
| a. <i>Pivmécillinam</i> | 73 |
| i. Evaluation de la sensibilité in vitro | 73 |
| ii. Données d'efficacité | 73 |
| iii. Mécanismes de résistance | 74 |
| iv. Impact sur les microbiotes | 75 |
| v. Tolérance et intérêt chez la femme enceinte..... | 76 |
| b. <i>Sensibilité aux autres molécules testées</i> | 77 |
| PARTIE 2 : INFECTIONS URINAIRES A ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE..... | 78 |
| a. <i>Données épidémiologiques</i> | 78 |
| b. <i>Carbapénèmes</i> | 78 |
| c. <i>Pivmécillinam</i> | 79 |
| d. <i>Témocilline</i> | 82 |
| i. Evaluation de la sensibilité in vitro | 82 |
| ii. Données d'efficacité sur les entérobactéries multi-résistantes | 84 |
| iii. Mécanismes de résistance | 88 |
| iv. Impact sur les microbiotes | 89 |
| v. Intérêt dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE..... | 89 |
| e. <i>Sensibilité et intérêt des autres molécules testées sur les entérobactéries productrices de BLSE</i> | 91 |
| i. Autres bêta-lactamines..... | 91 |
| ii. Aminosides..... | 94 |
| iii. Fluoroquinolones..... | 94 |
| iv. Fosfomycine | 94 |
| v. Nitrofurantoïne..... | 96 |
| vi. Triméthoprime-sulfaméthoxazole | 97 |
| vii. Autres molécules | 97 |
| CONCLUSION | 99 |
| BIBLIOGRAPHIE | 100 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS..... | 109 |
| ABREVIATIONS | 111 |
| ANNEXES | 113 |
| ANNEXE I : ALGORITHMES DE PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS URINAIRES..... | 113 |
| ANNEXE II: MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES RECOMMANDES PAR LA SPILF DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS URINAIRES ET PRINCIPAUX MECANISMES DE RESISTANCE DEVELOPPES PAR LES ENTEROBACTERIES..... | 117 |
| ANNEXE III : DETECTION DES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU..... | 118 |
| ANNEXE IV : DETECTION DES CARBAPENEMASES..... | 119 |

Introduction

I- Les infections urinaires

a. Epidémiologie

Les infections urinaires sont des infections très fréquentes :

- ✓ Sur le plan communautaire, les voies urinaires représentent le second site d'infections bactériennes après l'appareil respiratoire.
- ✓ En milieu hospitalier, il s'agit de la première cause d'infections associées aux soins : l'enquête nationale de prévalence menée en mai et juin 2012 les place au premier rang des infections nosocomiales (29,9%), devant les pneumonies, les infections du site opératoire et les bactériémies (3).

En 2009, l'ECBU représente le troisième acte de biologie médicale le plus remboursé (en montant remboursable), derrière l'hémogramme et l'exploration des anomalies lipidiques (4). Sur le plan thérapeutique, les infections urinaires représentent, derrière les affections des voies respiratoires, le deuxième motif de prescription d'une antibiothérapie (5). Leur prévalence chez la femme est nettement supérieure à celle observée chez l'homme. Deux pics de fréquence sont observés chez la femme : l'un au début de la vie sexuelle et le second en période post-ménopausique. Chez l'homme, la fréquence augmente avec l'âge et particulièrement après 50 ans, en relation notamment avec la pathologie prostatique.

b. Présentations cliniques

Selon qu'elles sont limitées aux voies urinaires basses, ou qu'elles s'accompagnent d'une atteinte du parenchyme rénal, on distingue les cystites des pyélonéphrites.

Dans un objectif thérapeutique, ces infections sont elles-mêmes subdivisées en 2 groupes, dont la terminologie a été proposée par la SPILF, et qui dépendent des comorbidités du patient : l'infection urinaire « simple » et l'infection urinaire « à risque de complication ». Ces facteurs de risque de complication sont en effet susceptibles de rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe. Les critères permettant de catégoriser la pathologie d'un patient dans l'une ou l'autre de ces entités sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Infections urinaires simples et à risque de complication (1)

Infection urinaire « simple » :

Infection urinaire chez un patient n'ayant aucun facteur de risque de complication.

Infection urinaire « à risque de complication » :

Infection urinaire chez un patient ayant au moins un facteur de risque de complication parmi* :

- ✓ Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...).
- ✓ Sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes.
- ✓ Grossesse.
- ✓ Sujet âgé : patient de plus de 75 ans ou patient de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité parmi les critères de Fried :
 - perte de poids involontaire au cours de la dernière année,
 - vitesse de marche lente,
 - faible endurance,
 - faiblesse/fatigue,
 - activité physique réduite.
- ✓ Immunodépression grave.
- ✓ Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 mL/min).

* Le diabète, bien qu'augmentant la fréquence des infections urinaires, n'en complique pas la prise en charge et le pronostic, et n'est donc pas considéré comme un facteur de risque de complication.

Sur le plan clinique, la cystite se caractérise par des signes fonctionnels urinaires tels que des brûlures et douleurs à la miction, pollakiurie, mictions impérieuses, et parfois une hématurie macroscopique. Dans la cystite à risque de complication, il peut également exister une dysurie, témoignant d'une anomalie urologique sous-jacente. Enfin, les cystites aiguës sont considérées comme récidivantes s'il y a eu au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois. Concernant les pyélonéphrites aiguës, on distingue les pyélonéphrites aiguës simples et à risque de complication, sans signe de gravité pour lesquelles la présentation clinique associe des signes de cystite souvent discrets et des signes témoignant de l'atteinte parenchymateuse rénale (fièvre, frissons, douleurs de la fosse lombaire et parfois signes digestifs). Une pyélonéphrite aiguë est grave si elle s'accompagne d'un sepsis grave, d'un choc septique ou de la nécessité d'un drainage chirurgical ou interventionnel. A noter que les infections urinaires masculines font l'objet d'un chapitre spécifique dans les recommandations, afin de prendre en compte la diversité des présentations chez l'homme, en incluant les spécificités de la prostatite.

Enfin, la colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique revêt toute son importance avant tout geste chirurgical urologique, et chez la femme enceinte à partir du quatrième mois, seules circonstances pour lesquelles un dépistage et un traitement sont indiqués (pour un seuil de bactériurie $\geq 10^5$ UFC/mL chez la femme enceinte) ; il s'agit de la présence d'un micro-organisme dans les urines mais sans manifestation clinique. La bactériurie asymptomatique est particulièrement fréquente chez les sujets âgés, en particulier les femmes : elle s'élève à plus de 50% chez les femmes et plus de 35% chez les hommes au-delà de 80 ans (6). La symptomatologie des infections urinaires étant souvent fruste chez ces patients, cette fréquence en complique le diagnostic positif comme négatif.

c. Micro-organismes responsables

Toutes les espèces bactériennes ne sont pas capables d'induire une infection urinaire : on parle de virulence bactérienne ou pathogénicité. *Escherichia coli*, bacille à Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae* et commensal du tube digestif (10^8 par gramme de fèces), est la bactérie uropathogène la plus fréquemment isolée dans les infections urinaires non compliquées (70-95%) (7,8). Parmi les autres bactéries isolées figurent les autres entérobactéries (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*). *Staphylococcus saprophyticus* est uniquement impliqué dans des cystites aiguës simples, en particulier chez les femmes de 15 à 30 ans pour lesquelles elle peut représenter 10% des bactéries isolées. L'épidémiologie bactérienne des infections urinaires compliquées est plus variée ; *E. coli* reste la bactérie la plus souvent en cause (50%), aux côtés des entérobactéries *Klebsiella spp.* et *Proteus spp.*, mais également de *Pseudomonas aeruginosa*, des entérocoques et des levures (9).

d. Physiopathologie

i. Pathogénèse

L'infection urinaire est le plus souvent une infection d'origine ascendante, engendrée par des bactéries d'origine digestive (ou vaginale) ; rarement, il s'agit d'un ensemencement hématogène par des bactéries potentiellement uropathogènes telles que *Staphylococcus aureus* (principalement en cas de bactériémie persistante ou d'obstruction urinaire).

L'arbre urinaire est un site stérile, mais à son extrémité, l'urètre distal est contaminé par des bactéries de la flore digestive (entérobactéries, streptocoques, anaérobies), cutanée

(staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries) et génitale chez la femme (lactobacilles). Il est protégé de la colonisation bactérienne par le sphincter vésico-urétral, par le flux permanent d'urine pyélique et son acidité, et par les cellules du système immunitaire. La physiopathologie de l'infection urinaire débute par une colonisation de l'urètre par une souche uropathogène issue de la flore digestive. Grâce à différents facteurs de virulence, cette souche peut migrer le long de l'urètre pour atteindre la vessie. Elle pourra ensuite rejoindre le parenchyme rénal ou prostatique via les uretères. A ce stade, si l'infection n'est pas traitée, elle peut aboutir à un épisode bactériémique par translocation hématogène du micro-organisme (altération du parenchyme rénal et endothélial par l'hémolysine). La traduction symptomatologique de ces infections résulte principalement de la libération des cytokines inflammatoires et de la réponse immunitaire induite par les uropathogènes au niveau vésical ou rénal (10,11).

ii. Facteurs de risque de l'infection urinaire

Facteurs d'hôte

La survenue d'une infection urinaire est facilitée par un déficit des défenses de l'hôte (anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire ou terrain particulier). D'autre part, la stase urinaire générée par une obstruction des voies urinaires est un facteur de risque majeur pour le développement d'infections urinaires compliquées. De même, le diabète est un facteur favorisant des infections urinaires mais il est actuellement reconnu que cette condition n'est pas un facteur de risque de complication, car elle ne complique ni la prise en charge, ni le pronostic de l'infection urinaire. Le cathétérisme vésical est également bien décrit pour permettre la colonisation par des germes uropathogènes, difficilement éradicables sans procéder à l'ablation du matériel.

Néanmoins, nombre d'infections urinaires de la femme jeune ne peuvent être expliquées par ces terrains. Plusieurs facteurs sont responsables d'un risque plus faible pour l'homme que pour la femme d'être atteint de ces infections : la distance méat urinaire-anus, la longueur de l'urètre ainsi que l'activité antibactérienne des sécrétions prostatiques. Chez la femme, l'altération de la flore vaginale et sa colonisation par des bactéries uropathogènes est également un facteur prédisposant. Ainsi, les rapports sexuels, l'utilisation de spermicides, ou de bêta-lactamines qui altèrent la flore vaginale, sont des facteurs de risque d'infection urinaire. Une prédisposition génétique est également décrite ; notamment les sujets de phénotype non sécréteur (système H des groupes sanguins) sont plus à risque

d'infections récidivantes, ce phénotype améliorant l'adhésion d'*E. coli* uropathogène aux cellules épithéliales urinaires ; les sujets de groupe P₁ (système P des groupes sanguins, dont les antigènes sont des glycosphingolipides) sont eux plus à risque de développer des pyélonéphrites (12). Les variabilités génétiques du récepteur de l'IL-8 (CXCR1), cytokine pro-inflammatoire qui promeut la migration des polynucléaires neutrophiles vers les cellules épithéliales infectées, semblent également impliquées (10).

Facteurs de pathogénicité des bactéries uropathogènes

L'infection urinaire résulte du développement dans la flore urétrale d'une bactérie uropathogène, en particulier d'*E. coli*, responsable d'environ 90% des infections urinaires communautaires. Il provient le plus souvent de la propre flore digestive du patient mais, en l'absence de facteurs de prédisposition aux infections urinaires, seules certaines souches de cette flore sont potentiellement génératrices d'infection urinaire. En effet, pour induire une infection urinaire, les bactéries uropathogènes doivent pouvoir vaincre les mécanismes de défense naturelle de l'hôte (flux urinaire, molécules antibactériennes et effecteurs de la réponse immunitaire). Les souches d'*E. coli* uropathogènes (UPEC) diffèrent des souches retrouvées dans la flore commensale de l'hôte normal, par la présence de facteurs de virulence et l'association à certains sérotypes (13). Différents facteurs qu'il peut exprimer lui permettent de coloniser le tractus urinaire, parfois jusqu'aux reins, d'engendrer une réponse inflammatoire et participent donc à son implication dans ce type d'infection (14) :

- ✓ Les fimbriae sont des adhésines de nature polypeptidique qui reconnaissent des récepteurs généralement glycolipidiques, présents à la surface des cellules uro-épithéliales et dont l'expression est thermorégulée : leur synthèse est activée à température corporelle (14). Ces structures permettent l'adhésion et la migration des bactéries le long des voies urinaires, malgré le flux urinaire, et assurent un contact étroit avec les nutriments présents à la surface cellulaire. Parmi celles-ci, les fimbriae de type 1 permettent l'adhésion aux cellules vésicales et confinent l'infection à ce niveau. Les souches responsables de pyélonéphrites aiguës n'expriment plus ces fimbriae mais les fimbriae de type P qui assurent une meilleure résistance à la phagocytose que les fimbriae de type 1, et qui reconnaissent, entre autres, les épitopes de groupe sanguin P abondamment présents à la surface des cellules épithéliales du tractus urinaire (11).

- ✓ Le lipopolysaccharide (LPS) est une endotoxine qui induit la réponse inflammatoire et la libération de cytokines.
- ✓ L'hémolysine est une exotoxine qui favorise la rupture de la barrière de l'épithélium rénal et la pénétration de la bactérie dans l'endothélium des capillaires pour provoquer une bactériémie.
- ✓ D'autres facteurs offrent également à ces pathogènes des avantages pour leur développement dans le tractus urinaire :
 - toxines,
 - systèmes de captation du fer,
 - capsule (résistance à la phagocytose),
 - flagelles.

Ces facteurs de virulence sont d'autant plus importants et d'autant plus présents qu'il n'existe pas ou peu de facteurs de risque liés à l'hôte tels qu'une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire ; de même, les souches responsables d'infections urinaires chez des hommes n'ayant pas de comorbidités ont plutôt tendance à être des souches très uropathogènes. Ils sont donc plus fréquemment retrouvés chez les bactéries responsables d'infections non compliquées, en particulier les pyélonéphrites, que chez celles responsables d'infections à risque de complication (10).

e. Diagnostic microbiologique

i. Contexte clinique

A l'exception des colonisations urinaires pour lesquelles il n'y a pas de signe clinique, le diagnostic d'une infection urinaire repose avant tout sur les signes cliniques : en cas de discordance entre un tableau clinique évocateur et une bactériurie et/ou une leucocyturie inférieure au seuil, c'est ce tableau clinique qui prime.

ii. Bandelette urinaire

Les bandelettes réactives chimiques (BU) permettent de détecter simultanément, dans une urine fraîchement émise, après un temps de contact de 1 à 2 minutes :

- ✓ Une leucocyturie : par détection de la leucocyte estérase provenant des leucocytes intacts ou lysés et témoignant de la réponse inflammatoire à la présence d'une infection du tractus urinaire, avec un seuil de détection de 10^4 leucocytes par mm^3 .

- ✓ Une bactériurie : par détection des nitrites produits sous l'action de la nitrate réductase des entérobactéries (absente chez les staphylocoques et les entérocoques).

La BU présente une très bonne valeur prédictive négative chez la femme et une très bonne valeur prédictive positive chez l'homme. La BU est le seul examen recommandé pour le diagnostic bactériologique des cystites aiguës simples. Dans les autres situations, la réalisation d'un ECBU est systématique en cas de BU positive.

iii. Examen cyto bactériologique des urines

Conditions de réalisation

Le prélèvement destiné à la réalisation de l'ECBU est généralement réalisé en cours de miction (urines du deuxième jet), avant toute antibiothérapie, de préférence sur les urines de la première miction du matin ou après une stase vésicale de plus de 4h, après lavage des mains et toilette périnéale soignée, dans un flacon stérile, sans toucher le bord supérieur du récipient. L'objectif est de recueillir l'urine vésicale, normalement stérile, en évitant sa contamination lors de la miction, par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région périnéale. Une fois émise, l'urine doit êtreensemencée idéalement dans les 20 minutes, afin d'éviter la multiplication des bactéries *ex vivo*, faussant l'interprétation du test. En l'absence de milieu de transport (acide borique), elle ne peut être conservée plus de 2h à température ambiante ou plus de 24h à 4°C.

Examen direct

Il comprend un dénombrement des éléments figurés (en particulier leucocytes et bactéries), réalisé par méthode manuelle ou automatisée (cytométrie en flux, analyse d'images).

L'urine contenant moins de 1000 leucocytes par mL à l'état physiologique, une leucocyturie supérieure ou égale à 10^4 par mL est considérée comme significative. Cet examen a une valeur prédictive négative élevée (rares faux négatifs en cas de neutropénie, de réalisation trop précoce de l'ECBU, ou d'examen direct trop tardif avec lyse des leucocytes), et une valeur prédictive positive plus faible (nombreuses causes de faux positif).

Pour les bactéries, leur présence à l'examen direct correspond le plus souvent à une bactériurie de l'ordre de 10^5 UFC/mL.

Enfin, la présence de cellules épithéliales en grande quantité signe un prélèvement de mauvaise qualité s'accompagnant généralement d'une contamination par la flore péri-urétrale.

Culture

Elle permet de préciser l'espèce bactérienne, de quantifier la bactériurie et d'effectuer un antibiogramme. Dans le cadre des infections urinaires, la SPILF propose des seuils de significativité variables selon les micro-organismes (répartis en 4 groupes selon leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires) et le sexe de l'individu, mais identiques qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une pyélonéphrite (tableau 2). A noter qu'à partir de 3 types de colonies différentes, l'analyse n'est pas poursuivie en raison de la rareté des infections polymicrobiennes d'origine communautaire.

| Tableau 2 : Seuils de bactériurie considérés comme significatifs chez un patient symptomatique avec leucocyturie supérieure ou égale à 10 ⁴ /mL (1) | | |
|--|---|----------------|
| Groupe | Seuil de significativité | Sexe |
| 1 <i>E. coli</i> et <i>S. saprophyticus</i> | 10 ³ UFC/mL | Homme ou Femme |
| 2 <i>Proteae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>Enterococcus spp.</i> ¹ , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> | 10 ³ UFC/mL | Homme |
| | 10 ⁴ UFC/mL | Femme |
| 3 <i>Streptococcus agalactiae</i> , staphylocoques à coagulase négative à l'exception de <i>S. saprophyticus</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Candida spp.</i> | > 10 ⁵ UFC/mL | Homme ou Femme |
| 4 Lactobacilles, streptocoques alpha hémolytiques, <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , corynébactéries (sauf <i>C. urealyticum</i>) | Espèces considérées comme contaminantes sauf isolement à partir d'une ponction sus pubienne | Homme ou Femme |

Le résultat de la culture est par ailleurs indispensable pour le diagnostic d'une bactériurie asymptomatique, définie comme la présence d'une bactérie considérée comme significative, en l'absence de signe clinique et sans exigence de seuil pour la leucocyturie. En particulier, chez la femme enceinte, le seuil fixé pour la définition de la bactériurie asymptomatique est de 10⁵ UFC/mL.

¹ Si *Enterococcus spp.* est retrouvé en association avec *E. coli*, le seuil est alors augmenté à 10⁵ UFC/mL.

Méthodes d'identification

Actuellement, les méthodes d'identification des principaux uropathogènes reposent sur leurs caractères biochimiques (via l'utilisation de galeries ou de milieux chromogènes) ou protéiques (spectrométrie de masse). En particulier, *E. coli* est un bacille à Gram négatif non exigeant, aéro-anaérobie facultatif, mobile grâce à une ciliature péritriche, catalase +, oxydase -, nitrate réductase +, glucose +, lactose + (ou rarement -), H₂S - et indole +.

Méthodes de réalisation de l'antibiogramme

L'antibiogramme consiste en la détermination de la catégorisation clinique des souches bactériennes vis-à-vis de différents antibiotiques. Cette catégorisation (sensible, intermédiaire ou résistante) repose sur la détermination *in vitro* de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et sur sa confrontation aux concentrations critiques (« c » pour la concentration critique inférieure et « C » pour la concentration critique supérieure). En France, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) fixe ces concentrations critiques en se basant sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques, sur le profil habituel de sensibilité et le taux de résistance acquise des bactéries ainsi que sur les données issues de leur utilisation clinique. Afin d'harmoniser les concentrations critiques au sein des différents pays européens, le CA-SFM s'est associé, dans sa version 2015, à l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour établir ses recommandations. Ce référentiel propose en outre, une liste des antibiotiques à étudier en routine selon la bactérie identifiée.

Pour la réalisation de l'antibiogramme, différentes méthodes sont aujourd'hui employées en routine de laboratoire :

✓ **Les méthodes automatisées**

Elles sont basées sur l'étude de la croissance bactérienne en milieu liquide en présence d'une ou plusieurs concentrations d'antibiotiques. L'automate Vitek®2 (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) utilisé dans notre étude, détermine la CMI par l'analyse du taux de croissance dans différents micropuits contenant des concentrations préétablies d'un antibiotique donné et un milieu de culture, en comparaison avec un puits de contrôle ne contenant qu'un milieu de culture. Le système expert qui y est couplé possède une base de données qui inclut la distribution des CMI des antibiotiques selon les mécanismes de résistance des

bactéries ainsi que leur fréquence épidémiologique. Selon les CMI mesurées, il propose ainsi un mécanisme de résistance probable.

✓ **La diffusion en milieu gélosé**

Les recommandations permettant de standardiser la réalisation de l'antibiogramme en milieu gélosé, les diamètres critiques et les règles de lecture interprétative sont établis par le CA-SFM. La dernière version du CA-SFM EUCAST préconise notamment, pour les entérobactéries, staphylocoques et entérocoques l'ensemencement d'une gélose Mueller-Hinton, par écouvillonnage à partir d'un *inoculum* ajusté à 0,5 de l'échelle de Mc Farland, préparé à partir de colonies prélevées sur milieu gélosé non sélectif.

- ✓ La détermination plus précise de la CMI par utilisation de bandelettes imprégnées de concentrations croissantes d'antibiotiques peut être nécessaire dans des cas particuliers, par exemple pour évaluer plus précisément la sensibilité aux carbapénèmes de souches présentant une sensibilité diminuée à ces antibiotiques, ou dans le cas d'infections graves ou d'inefficacités de traitement.

La réalisation de l'antibiogramme est également un moyen de contrôle de l'identification bactérienne, basé sur les résistances naturelles des bactéries, ainsi que sur la fréquence de la résistance acquise au niveau local.

iv. Examens complémentaires

L'hémoculture ne fait pas partie des recommandations de la SPILF dans le cadre des pyélonéphrites aiguës simples car leur positivité ne modifiera ni le pronostic, ni le choix et la durée du traitement. Aucun examen morphologique initial n'est par ailleurs recommandé lors d'un premier épisode de pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité et non hyperalgique ; une échographie rénale précoce est indiquée en cas d'hyperalgie ; en cas d'évolution défavorable à 72h d'antibiothérapie, une échographie rénale est réalisable pour rechercher une lithiase, ou un uroscanner pour rechercher un abcès rénal.

Dans les pyélonéphrites aiguës à risque de complication, une imagerie rénale est indiquée, le plus souvent en urgence et au plus tard dans les 24h (en particulier l'uroscanner, ou l'échographie rénale en cas de contre-indication), associée à un bilan rénal. Dans les pyélonéphrites aiguës graves, on y ajoutera une numération formule sanguine et la réalisation d'hémocultures.

f. Epidémiologie de la résistance

Les infections urinaires étant le plus souvent des infections d'origine ascendante, l'épidémiologie de la résistance des bactéries en cause est le reflet de la colonisation digestive des individus. En outre, c'est sur cette flore, constituée de 10^{10} à 10^{12} bactéries par gramme de selles, que s'exerce le plus la pression de sélection lors d'une exposition antibiotique. Certaines familles d'antibiotiques, plus que d'autres, sont connues pour avoir un impact important sur le microbiote, en particulier les fluoroquinolones, les associations pénicillines-inhibiteurs de bêta-lactamases, et les céphalosporines.

Plusieurs études ont évalué les taux de sensibilité aux principaux antibiotiques à visée urinaire des uropathogènes, en particulier *E. coli*, dont les résultats français de l'étude européenne « Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis » (ARESC), menée sur des cystites non compliquées de la femme, pour lesquelles ce pathogène était isolé dans 83,8% des cas (8). Les données issues des différents réseaux de surveillance français sont présentées dans le rapport annuel de l'Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) (15). Afin d'étayer ses recommandations, la SPILF a effectué une synthèse des taux de sensibilité rapportés. Quelques-unes de ces données de sensibilité aux antibiotiques d'*E. coli* uropathogène sont rapportées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Taux de sensibilité aux antibiotiques d'*E. coli* isolé d'urines (%)

| Etude | Nombre de souches testées | Ampicilline ou Amoxicilline | Amoxicilline – acide clavulanique | Fosfomycine | Céfotaxime ou Ceftriaxone | Acide nalidixique | Ciprofloxacine | Cotrimoxazole | Nitrofurantoïne |
|---|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------|----------------|---------------|-----------------|
| Etude ARESC 2003-2006 (France) (8) | | 60,9 | 90,9 | 99,0 | | 93,6 | 98,3 | 87,8 | 97,3 |
| Enquête TRANSVILLE ONERBA 2012 (15) | 16328 | 55,6 | 70,4 | 98,8 | 95,3 | 82,4 | 88,9 | 76,5 | 98,8 |
| Réseau MedQual 2013 (laboratoires de ville) (15) | > 110000 | 50,8 | 66,4 | 98,8 | 96,2 | 82,2 | 89,5 | 79,0 | 98,6 |
| Réseau REUSSIR 2012 (laboratoires hospitaliers) (15) | > 26000 | - | 59,6 | 98,7 | 92,3 | - | 85,9 | 75,4 | 98,3 |
| Récapitulatif SPILF (1) | | 55 | 65-75 | 97 | 95-96 | 80-84 | 85-90 | 77 | 98 |

Globalement, dans les infections urinaires, on remarque au fil des années une diminution de la sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline et à son association avec l'acide clavulanique, ainsi qu'aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) (en ville, la sensibilité au céfotaxime est passé de 97,8% à 96,1% entre 2008 et 2013). Le même constat est fait pour les fluoroquinolones (la sensibilité à la ciprofloxacine est passée de 91,3% à 89,5% sur la même période), mais ce taux de sensibilité est variable selon la présentation clinique et le terrain (1). Les taux de sensibilité au cotrimoxazole ont également régulièrement diminué au fil des années et sont maintenant passés sous le seuil des 80%. Les taux de sensibilité à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne restent quant à eux très élevés, supérieurs à 95% (15). Cette évolution n'est pas restreinte aux infections urinaires ; une diminution des taux de sensibilité aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones est décrite dans tous types de prélèvements pour la plupart des entérobactéries.

g. Stratégies thérapeutiques

L'antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte fait l'objet d'une recommandation nationale dont la dernière version a été publiée par la SPILF en 2014 et révisée en décembre 2015 (1). Les stratégies proposées sont basées sur l'évolution de l'épidémiologie locale de la résistance aux antibiotiques et des taux de résistance des uropathogènes classiquement reconnus (efficacité) : l'antibiothérapie probabiliste est ainsi principalement basée sur les taux de résistance d'*E. coli* aux antibiotiques ; le taux de résistance acquise à un antibiotique doit être inférieur à 20% dans les cystites aiguës simples, et inférieur à 10% dans les autres indications pour pouvoir l'utiliser en probabiliste (expliquant en particulier l'exclusion de l'amoxicilline, de son association avec l'acide clavulanique et du cotrimoxazole de ces indications). Dans ce contexte d'antibiothérapie probabiliste, il est recommandé de prendre en compte la possibilité d'une infection par une entérobactérie productrice de BLSE uniquement dans certains types d'infections et selon différents facteurs de risque.

Ces recommandations sont également basées sur les données actualisées de pharmacovigilance (tolérance) et les publications scientifiques évaluant de nouvelles stratégies. Un autre point important est l'effet collatéral de ces antibiotiques sur le microbiote intestinal : d'après le rapport 2013 révisé en 2015 de l'ANSM caractérisant les antibiotiques « critiques », les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne sont l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines (en

particulier celles administrées par voie orale, les C3G (surtout la ceftriaxone), les céphalosporines de 4^{ème} génération (C4G) et les « autres céphalosporines », ainsi que les fluoroquinolones. Ce rapport caractérise également les antibiotiques de dernier recours dont l'épargne est nécessaire, en particulier pour les bactéries à Gram négatif, la colistine, les carbapénèmes, les phénicolés ainsi que la tigécycline et la fosfomycine injectable (2). En outre, quand elle est indiquée, la stratégie thérapeutique est guidée par les facteurs de risque de complication que sont les comorbidités du patient, ainsi que sur la présence de signes de gravité clinique. Ainsi, qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une pyélonéphrite, le traitement différera selon que l'infection urinaire est simple, à risque de complication ou grave d'emblée.

Les recommandations publiées en décembre 2015 par la SPILF pour le traitement des infections urinaires sont rapportées dans l'annexe I.

En premier lieu, il est rappelé qu'il convient d'identifier les situations dans lesquelles aucune antibiothérapie n'est justifiée, en particulier les bactériuries asymptomatiques du sujet âgé. En effet, aucun bénéfice n'en est retiré (pas de réduction du risque d'infection urinaire, et pas de détérioration de la fonction rénale associée à une colonisation urinaire même persistante) et par ailleurs, toute exposition à une antibiothérapie expose au risque de sélection de bactéries résistantes, et au risque de développement d'effets indésirables, incluant les infections à *Clostridium difficile*. En ce qui concerne les cystites aiguës simples, spontanément résolutive dans 25% à 45% des cas, l'objectif principal du traitement est d'en soulager les symptômes. L'antibiothérapie est systématique pour les cystites à risque de complication mais doit être si possible différée aux résultats de l'antibiogramme, le risque d'évolution défavorable en cas de traitement différé n'étant pas avéré et l'antibiorésistance étant plus fréquente sur ce terrain qu'en cas de cystite aiguë simple. Dans le cadre des pyélonéphrites aiguës, l'objectif du traitement est de guérir l'infection, et d'en éviter les complications, les récurrences infectieuses et les lésions rénales : une antibiothérapie probabiliste est débutée dès l'ECBU réalisé et réadaptée secondairement en fonction de l'antibiogramme, en privilégiant les molécules bactéricides à spectre étroit, et à bonne diffusion rénale.

II- Bêta-lactamines nouvellement proposées

a. Famille des bêta-lactamines

i. Mécanisme d'action

Depuis la découverte de la pénicilline G en 1928, de nombreuses molécules de la famille des bêta-lactamines ont été développées (tableau 4). Elles tiennent leur nom de leur structure chimique : elles possèdent toutes comme structure de base le cycle bêta-lactame, partie active de la molécule (figure 1), auquel sont accolés un deuxième cycle (à l'exception des monobactames) et différentes chaînes latérales, modifiant leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Devant leur faible toxicité, leur activité bactéricide et leur large spectre d'action, ces antibiotiques sont aujourd'hui largement utilisés. Les principaux effets indésirables qu'elles possèdent sont des réactions d'hypersensibilité et la modification de la flore digestive avec possible sélection de *C. difficile*, pathogène associé à des colites pseudomembraneuses. Par ailleurs, comme les autres antibiotiques, elles induisent une pression de sélection sur les bactéries de la flore digestive et concourent, d'autant plus si elles sont à large spectre, à l'émergence et la diffusion de bactéries résistantes. Ce risque a été pris en compte dans le rapport de l'ANSM des antibiotiques considérés comme critiques ; il concerne principalement l'association amoxicilline-acide clavulanique, les C3G et C4G, particulièrement les spécialités administrées par voie orale et la ceftriaxone, ainsi que les « autres céphalosporines » (tableau 4).

Tableau 4 : Classification des bêta-lactamines (liste non exhaustive)

Pénicillines :

- ✓ Pénicillines G et V
- ✓ Pénicilline M : oxacilline, cloxacilline
- ✓ Aminopénicillines : ampicilline, amoxicilline
+ inhibiteur de bêta-lactamase : amoxicilline-acide clavulanique
- ✓ Amidino-pénicilline : pivmécillinam
- ✓ Carboxy-pénicilline : ticarcilline, témocilline
+ inhibiteur de bêta-lactamase : ticarcilline-acide clavulanique
- ✓ Uréido-pénicilline : pipéracilline
+ inhibiteur de bêta-lactamase : pipéracilline-tazobactam
- ✓ Amidino-pénicilline : pivmécillinam

Céphalosporines :

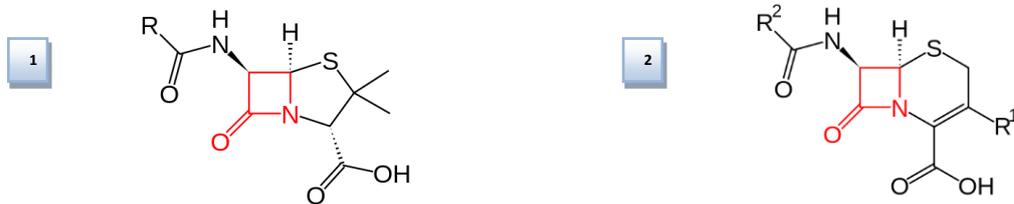
- ✓ Céphalosporine de 1^{ère} génération (C1G) : céfalotine, céfalexine, céfazoline, céfaclor
- ✓ Céphalosporine de 2^{ème} génération (C2G) : céfamandole, céfuroxime
 - **Céphamycines** : céfoxitine, céfotetan
- ✓ Céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) : céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfixime, cefpodoxime

- **Oxacéphèmes** : latamoxef
- ✓ Céphalosporine de 4^{ème} génération (C4G) : céfépime, cefpirome
- ✓ Autres céphalosporines : ceftobiprole, ceftaroline

Monobactames : aztréonam

Carbapénèmes : imipénème, ertapénème, méropénème

Figure 1 : Structure des pénicillines (1) et des céphalosporines (2)



Le cycle bêta-lactame est indiqué en rouge

Les bêta-lactamines agissent par inhibition de la synthèse du peptidoglycane (ou muréine), constituant majeur de la paroi bactérienne, conférant à la bactérie sa forme et sa rigidité et lui permettant de résister à la forte pression osmotique intra-cytoplasmique. Le peptidoglycane est formé d'une structure de base disaccharidique (N-acétylglucosamine et acide-N-acétylmuramique) répétée d'une trentaine à plusieurs centaines de fois selon la bactérie. Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts interpeptidiques fixés au niveau de l'acide-N-acétylmuramique. Les précurseurs du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme bactérien sous forme d'un disaccharide-pentapeptide, et franchissent la membrane cytoplasmique, sur la face externe de laquelle sont fixées des enzymes essentielles pour la synthèse du peptidoglycane :

- ✓ Les glycosyltransférases permettent la formation de longues chaînes linéaires de peptidoglycane, en créant des ponts entre les N-acétylglucosamines et les acides-N-acétylmuramique des différents disaccharides-pentapeptides.
- ✓ Les transpeptidases permettent l'établissement, après rupture du D-alanyl-D-alanine terminal d'un disaccharide-pentapeptide, d'une liaison interpeptidique entre le résidu D-alanine restant et un acide aminé d'un autre pentapeptide.
- ✓ Les carboxypeptidases enlèvent un résidu D-alanine des dipeptides D-alanyl-D-alanine terminaux qui n'ont pas été utilisés par les transpeptidases, mais sans réaliser de liaison interpeptidique. Ils empêchent ainsi des transpeptidations ultérieures et ont un rôle régulateur dans la synthèse du peptidoglycane.

C'est sur ces deux derniers types d'enzymes, appelées « protéines liant les pénicillines » (PLP) qu'agissent les bêta-lactamines. Ces antibiotiques présentent une analogie structurale

avec le D-alanyl-D-alanine, substrat naturel des PLP, et agissent donc comme un substrat suicide, en formant avec les sérines des poches catalytiques des PLP une liaison covalente irréversible. Le nombre de PLP varie d'une espèce bactérienne à l'autre. Chez *E. coli*, au moins 10 PLP sont décrites dont 5 catalysent les réactions de transglycosylation et de transpeptidation, et sont donc essentielles pour la formation des chaînes polysaccharidiques et des liaisons interpeptidiques du peptidoglycane (les PLP de poids moléculaire élevé : PLP1A, 1B, 1C, 2 et 3). En outre, l'activité des PLP1 est essentielle pour l'intégrité du peptidoglycane et son inhibition mène à la lyse bactérienne ; la PLP2 est responsable du maintien de la forme bacillaire et son inhibition génère des bactéries ovoïdes ; la PLP3 est nécessaire à la division cellulaire et son inhibition empêche la séparation des cellules filles, générant ainsi de longs filaments.

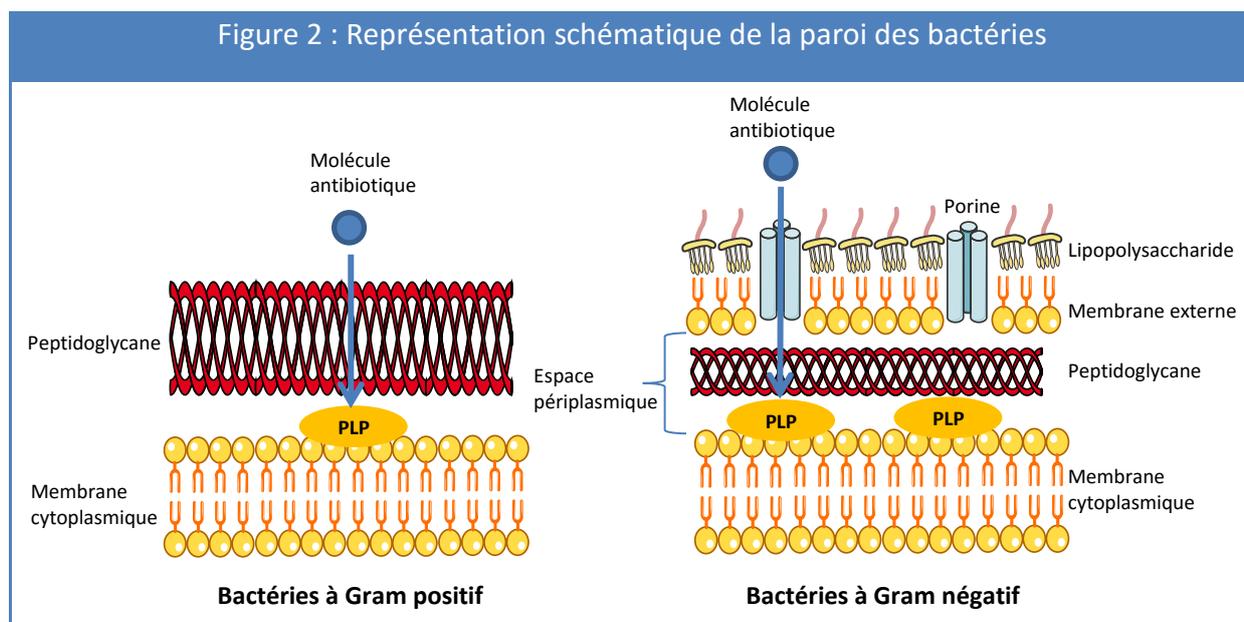
Les différentes bêta-lactamines ont des cibles d'action préférentielles, qui dépendent de l'affinité qu'elles ont pour les différentes PLP : chez *E. coli*, l'ampicilline inhibe plus particulièrement les PLP2 et 3 ; l'amoxicilline les PLP1 et 2 ; les céphalosporines les PLP1A et 3. Ainsi, les bêta-lactamines ont un effet bactériostatique par inhibition de l'activité des PLP essentielles et arrêt de la croissance bactérienne. Elles ont également un effet bactéricide par lyse bactérienne, résultant de phénomènes secondaires à cette inhibition, en particulier l'activation d'autolysines pariétales, normalement exprimées à un niveau très modéré et impliquées dans le perpétuel remaniement du peptidoglycane.

Les bêta-lactamines sont pour la plupart des acides organiques forts, ionisés à pH physiologique et donc hydrophiles ; leur diffusion à travers les membranes lipidiques est ainsi très difficile voire impossible.

Chez les bactéries à Gram positif, la paroi est formée d'une épaisse couche de peptidoglycane qui vient au contact de la membrane cytoplasmique et que les bêta-lactamines traversent librement pour aller se fixer sur les PLP (figure 2).

Chez les bactéries à Gram négatif, l'enveloppe bactérienne est constituée successivement de la membrane externe (elle-même constituée d'une couche interne phospholipidique et d'une couche externe constituée principalement de lipopolysaccharide (LPS), endotoxine majeure des bactéries à Gram négatif), d'une fine couche de peptidoglycane et de la membrane cytoplasmique. Le peptidoglycane est localisé dans l'espace périplasmique, nom donné à l'espace situé entre les deux membranes. Les antibiotiques hydrophiles doivent diffuser au travers des porines de la membrane externe (en particulier les porines OmpF et

OmpC chez *E. coli*) pour aller se fixer sur les PLP, protéines ancrées dans la membrane cytoplasmique et émergeant sur la face externe de cette membrane, dans l'espace périplasmique (16–18) (figure 2).



ii. Mécanismes de résistance des entérobactéries

L'activité d'un antibiotique est déterminée par son affinité pour la cible, par le nombre de molécules cibles à inactiver, et par la concentration de l'antibiotique au voisinage de la cible. Pour les bêta-lactamines, plusieurs mécanismes possibles de résistance sont décrits :

La modification de la cible (PLP) : ce mécanisme de résistance est très peu décrit chez les entérobactéries ; une étude de Neuwirth C *et al.* décrit des souches de *Proteus mirabilis* résistantes simultanément à l'imipénème et au mécilline et sensibles aux autres bêta-lactamines, sans production de bêta-lactamase ni modification des porines de la membrane externe ; cette résistance est en effet la conséquence d'une perte d'affinité de la PLP2 pour ces antibiotiques et d'une diminution de la quantité de PLP1A (19).

L'imperméabilité : elle est la conséquence d'une altération qualitative ou quantitative des porines, responsable d'une résistance de bas niveau, pouvant toucher d'autres familles d'antibiotiques et souvent associée à d'autres mécanismes de résistance (production de bêta-lactamases et/ou efflux). Trois phénotypes de résistance associés à ces modifications

sont décrits : une résistance de bas niveau à la céfoxitine, associée ou non à une résistance de bas niveau aux C1G et C2G ; une résistance isolée aux C4G chez des souches hyperproductrices de céphalosporinase ; une résistance aux carbapénèmes chez des souches hyperproductrices de céphalosporinase ou de BLSE (20).

Les systèmes d'efflux actif : par exemple, l'hyperexpression des gènes *marRAB* chez *E. coli* est responsable d'une résistance de bas niveau et croisée à d'autres familles d'antibiotiques.

L'inactivation enzymatique : il s'agit du principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines : les bêta-lactamases sont des enzymes bactériennes, localisées dans l'espace périplasmique, et qui hydrolysent les bêta-lactamines au niveau de la liaison amide du noyau bêta-lactame, les empêchant ainsi d'exercer leurs effets. Ces enzymes peuvent avoir une origine intrinsèque (résistance naturelle) ou extrinsèque (résistance acquise). En outre, plusieurs systèmes de classification de ces bêta-lactamases ont été développés :

- ✓ En 1973, Richmond M.H et Sykes R.B les ont classées en cinq catégories selon leur spectre d'activité enzymatique.
- ✓ En 1980, la classification d'Ambler est qualifiée de classification structurale. Elle est basée sur la séquence primaire en acides aminés d'éléments conservés du site actif. Les bêta-lactamases de classe A, C et D comportent un site actif avec une sérine active, celles de classe B sont des métalloenzymes à zinc.
- ✓ La classification de Bush et Jacoby, proposée en 1989 et complétée en 1995, est une classification fonctionnelle des bêta-lactamases. Elle est basée sur l'activité hydrolytique et la sensibilité des bêta-lactamases aux inhibiteurs. Elle définit trois classes de 1 à 3, la classe 2 étant elle-même subdivisée en plusieurs sous classes.

Ces deux dernières classifications restent les plus utilisées à l'heure actuelle et sont présentées dans le tableau 5 (17,18,21).

Tableau 5 : Classifications de Ambler et Bush des bêta-lactamases

| Ambler (22) | Bush (23) | Type d'enzymes (exemples) | Phénotype de résistance aux bêta-lactamines |
|-------------|-----------|---|--|
| A | 2a | Pénicillines à spectre étroit | Hydrolyse des pénicillines. Sensibilité à l'acide clavulanique. |
| | 2b | Pénicillines à spectre large (TEM-1, TEM-2, SHV-1) | Hydrolyse des pénicillines, C1G et C2G, à l'exception des céphamycines. Sensibilité à l'acide clavulanique. |
| | 2be | Pénicillines à spectre étendu (BLSE dérivées de TEM-1, TEM-2, SHV-1 et CTX-M) | Hydrolyse des pénicillines, monobactames et C1G, C2G et C3G à l'exception des céphamycines. Sensibilité à l'acide clavulanique. |
| | 2br | Pénicillines de type TEM résistantes aux inhibiteurs (TRI) | Hydrolyse des pénicillines +/- associées aux inhibiteurs. Efficacité plus faible que les enzymes de classe 2b sur les céphalosporines. Résistance à l'acide clavulanique. |
| | 2c | Carbapénicillines (CARB ou PSE) | Activité hydrolytique proche de celles des TRI de classe 2br. Sensibilité réduite à l'acide clavulanique. |
| | 2e | Céfuroximes | Hydrolyse des aminopénicillines (à moindre niveau des carboxypénicillines et uréidopénicillines), C1G et C2G, à l'exception des céphamycines. Sensibilité à l'acide clavulanique. |
| | 2f | Carbapénémases (KPC, GES) | Hydrolyse des pénicillines, céphalosporines, monobactames et carbapénèmes. Sensibilité variable à l'acide clavulanique. |
| B | 3 | Carbapénémases (IMP, VIM, NDM) | Hydrolyse des pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes (pas d'hydrolyse des monobactames). Résistance à l'acide clavulanique et sensibilité à l'EDTA. |
| C | 1 | Céphalosporinases (AmpC) | Hydrolyse des aminopénicillines, C1G voire C2G, y compris les céphamycines. Activité élargie aux carboxypénicillines, uréidopénicillines et C3G en cas d'hyperproduction. Résistance à l'acide clavulanique. |
| D | 2d | Oxacillines (OXA-48) | Spectre d'action proche de celui des enzymes de type 2br. Activité parfois élargie aux C2G, C3G et C4G et aux carbapénèmes. Résistance à l'acide clavulanique |

iii. Résistance naturelle chez les entérobactéries

La résistance naturelle caractérise l'ensemble des souches d'une espèce bactérienne et en détermine le phénotype sauvage vis-à-vis des antibiotiques. Elle est toujours transmissible à la descendance (transmission verticale) car son support génétique est chromosomique, alors que la transmission horizontale est très rare ou inexistante.

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif donc naturellement résistantes aux pénicillines G, V et M qui ne sont pas prises en charge par les porines. Les phénotypes de résistance seront ainsi définis par les autres groupes de bêta-lactamines seules ou associées aux inhibiteurs de bêta-lactamases : les aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, C1G, C2G et C3G, monobactames et carbapénèmes. La production des bêta-lactamases naturelles par les entérobactéries permet en outre leur classification en 7 groupes phénotypiques (tableau 6) (17,18,20,21).

A noter la proposition faite en 2012 par Philippon A et Arlet G (24), suggérant une classification en 5 groupes :

- ✓ Devant l'absence de différence significative de sensibilité en termes de CMI ou de diamètres d'inhibition des bêta-lactamines, le groupe 1 rassemblerait les espèces des groupes 0 et 1.
- ✓ Devant l'absence de description d'une céphalosporinase de classe C, un phénotype de résistance très distinct de celui de *Y. enterocolitica* et la présence d'une bêta-lactamase de classe A très proche de celles des *Kluyvera*, *S. fonticola* rejoindrait le groupe des BLSE chromosomiques, au même titre que les espèces des groupes 5 et 6.

Tableau 6 : Phénotypes de résistance naturelle des entérobactéries

| | Phénotype et classification de Bush | Exemples | Phénotype de résistance aux bêta-lactamines |
|-----------------|--|--|---|
| Groupe 0 | Absence de bêta-lactamase naturelle | <i>Salmonella spp.</i> , <i>P. mirabilis</i> | Sensibilité aux pénicillines, monobactames, céphalosporines et carbapénèmes. |
| Groupe 1 | Céphalosporinase constitutive de très bas niveau (groupe 1) | <i>Shigella spp.</i> , <i>E. coli</i> | Sensibilité aux pénicillines, monobactames, céphalosporines et carbapénèmes. Réduction de la sensibilité des aminopénicillines, de leur association à l'acide clavulanique et des C1G possible. |
| Groupe 2 | Pénicillinase de bas niveau (groupe 2a, 2b ou 2be selon l'espèce) | <i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. hermannii</i> <i>C. koseri</i> , <i>C. amalonaticus</i> | Résistance aux aminopénicillines, carboxypénicillines et résistance souvent inapparente <i>in vitro</i> aux uréidopénicillines. Sensibilité aux associations avec les inhibiteurs, aux céphalosporines, monobactames et carbapénèmes. |
| Groupe 3 | Céphalosporinase inductible (groupe 1) | <i>H. alvei</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> <i>P. agglomerans</i> , <i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> , <i>M. morgani</i> | Résistance aux aminopénicillines et leur association avec les inhibiteurs, et aux C1G. 3 sous-groupes selon le comportement vis-à-vis des C2G et de la céfoxitine ² |
| Groupe 4 | Céphalosporinase inductible (groupe 1) + pénicillinase (groupe 2b pour <i>Y. enterocolitica</i> , 2be pour <i>S. fonticola</i>) | <i>Y. enterocolitica</i> , <i>S. fonticola</i> | Résistance aux aminopénicillines et leur association avec les inhibiteurs, aux carboxypénicillines et aux C1G. |
| Groupe 5 | Céfuroximase inductible (groupe 2e) | <i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i> | Résistance aux aminopénicillines (restaurée par les inhibiteurs), aux C1G et C2G, à l'exception des céphamycines. |
| Groupe 6 | BLSE chromosomique (groupe 2be) | <i>K. ascorbata</i> , <i>K. georgiana</i> <i>K. cryocrescens</i> , <i>R. aquatilis</i> <i>C. sedlakii</i> , <i>E. persicina</i> | Résistance aux aminopénicillines, carboxypénicillines (restaurée par les inhibiteurs), C1G et C2G, à l'exception des céphamycines. Résistance souvent inapparente aux uréidopénicillines et aux C3G. |

² *H. alvei*, *P. rettgeri*, *P. stuartii* et *P. agglomerans* sont sensibles au céfuroxime et à la céfoxitine; *E. cloacae*, *E. aerogenes* et *C. freundii* sont plus résistantes à la céfoxitine qu'au céfuroxime ; *S. marcescens* et *M. morgani* sont plus résistants au céfuroxime qu'à la céfoxitine.

iv. Résistance acquise chez les entérobactéries

La résistance acquise caractérise certaines souches au sein d'une espèce dont elle détermine alors le phénotype de résistance acquise. Elle peut résulter soit d'une mutation chromosomique de gènes pré-existants ou de l'acquisition de matériel génétique étranger faisant partie d'un élément mobile (plasmides, transposons, intégrons), ayant la faculté d'être transmissible horizontalement, y compris entre espèces différentes. La transmission verticale de ces éléments mobiles est également possible mais aléatoire en l'absence de pression de sélection antibiotique.

Le mécanisme prépondérant de résistance acquise des entérobactéries est lié à la production de différentes bêta-lactamases qui engendrent différents phénotypes :

Pénicillinasés acquises de haut niveau

Il s'agit principalement de pénicillinasés plasmidiques de classe A à large spectre (groupe fonctionnel 2b de la classification de Bush) : TEM-1, TEM-2 (pour TEMoniera, du nom de la patiente chez qui elle fut isolée) et SHV-1 (pour Sulfhydryl Variable, les réactifs sulfhydryles ayant un effet variable sur la spécificité du substrat).

La bêta-lactamase TEM-1 a été identifiée pour la première fois en 1965, sur un isolat d'*E. coli* (25). SHV-1 est la pénicillinasé chromosomique de *Klebsiella pneumoniae* portée maintenant par un plasmide. Ces enzymes entraînent, à un niveau variable selon la quantité produite, une résistance aux aminopénicillines, carboxypénicillines voire aux uréidopénicillines. Quand elles sont exprimées fortement, elles entraînent une résistance de bas niveau à leurs associations avec les inhibiteurs de bêta-lactamases, ainsi qu'aux C1G et C2G.

Pénicillinasés acquises résistantes aux inhibiteurs

Dans 90% des cas, il s'agit de « TEM résistantes aux inhibiteurs » ou « TRI » (classe A de Ambler, groupe fonctionnel 2br de la classification de Bush). Il s'agit de pénicillinasés dérivées de TEM-1 ou TEM-2 par mutation. Elles sont codées par des plasmides non conjugatifs. Les souches productrices ne sont généralement pas apparentées, ce qui suggère une émergence spontanée des enzymes mutantes sous l'action de la pression de sélection des associations bêta-lactamines-inhibiteurs de bêta-lactamases. Elles confèrent une résistance aux aminopénicillines et carboxypénicillines seules et associées aux inhibiteurs ; l'association pipéracilline-tazobactam devient généralement bactériostatique sur ces souches.

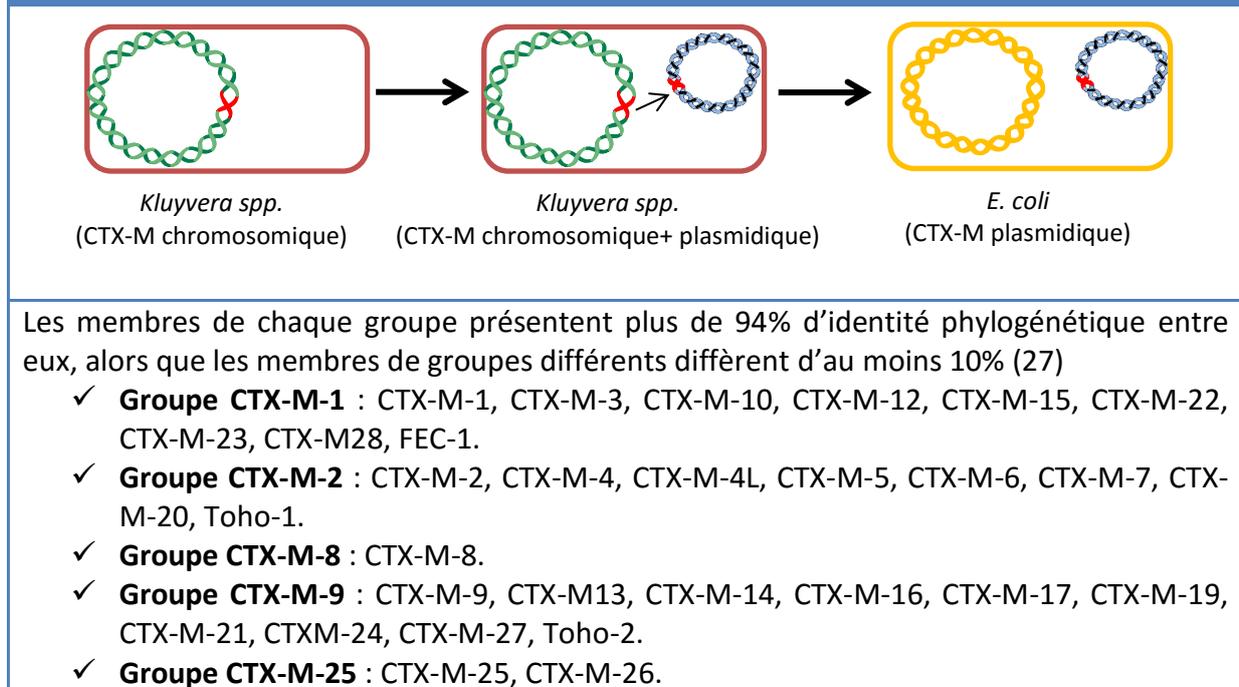
D'autres pénicillinases peuvent résister aux inhibiteurs, telles que les oxacillinases (OXA, classe D de Ambler, groupe fonctionnel 2d de la classification de Bush), souvent responsables d'un plus haut niveau de résistance incluant l'association pipéracilline-tazobactam, et parfois d'une sensibilité diminuée aux C1G et C4G.

Bêta-lactamases à spectre étendu

Les premières BLSE, décrites au milieu des années 80, étaient des enzymes portées par des plasmides conjugatifs, et dérivant de pénicillinases de type TEM et SHV, ayant acquis des mutations ponctuelles entraînant une substitution d'un ou plusieurs acides aminés au niveau de leur site actif, et ainsi capables d'inactiver les C3G, d'où leur dénomination. Elles étaient principalement présentes chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter aerogenes*, espèces commensales présentes en faible concentration dans le tube digestif, et surtout responsables d'infections nosocomiales à caractère épidémique.

Dans les années 1990 ont émergé d'autres types de BLSE, non dérivées des pénicillinases TEM et SHV : les CTX-M (céfotaximases), dénommées ainsi car elles hydrolysaient plus efficacement le céfotaxime et la ceftriaxone que la ceftazidime. Actuellement, certaines d'entre elles ont muté et expriment une activité équivalente sur la ceftazidime (en particulier les CTX-M-15). Cinq groupes phylogénétiques de CTX-M sont individualisés, sur la base de leurs séquences en acides aminés : les CTX-M-1, les CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 et les CTX-M-25 (figure 3). Le réservoir naturel de ces CTX-M sont des bactéries de l'environnement du genre *Kluyvera* (en particulier *K. cryocrescens*, *K. ascorbata* et *K. gorgiana*) : ils proviennent du chromosome de ces espèces qui les expriment à très bas niveau (26). Après mobilisation, les gènes *bla*_{CTX-M} peuvent être portés par différents éléments mobiles, mais le plus souvent par des plasmides de multi-résistance. Le gène codant les enzymes de type TEM-1 coexiste également fréquemment sur le même plasmide (27). Ces BLSE sont principalement retrouvées chez *E. coli*, entérobactérie abondante dans le tube digestif et ubiquitaire, suivi de *K. pneumoniae*, et sont ainsi responsables d'infections nosocomiales mais également communautaires. Ce sont les BLSE actuellement les plus répandues et leur prévalence est aujourd'hui croissante (28). D'autres types de BLSE ont été rarement décrits chez les entérobactéries : PER (*Pseudomonas aeruginosa*), BES (Brazilian Extended Spectrum bêta-lactamase), GES (Guyana Extended Spectrum bêta-lactamase) et VEB (Vietnam Extended spectrum Bêta-lactamase).

Figure 3 : Hypothèse de l'origine et classification des principales enzymes de type CTX-M acquises



Les BLSE (groupe fonctionnel 2be de la classification de Bush) sont des pénicillines qui hydrolysent efficacement l'ensemble des bêta-lactamines (pénicillines, C1G, C2G, C3G et C4G, monobactames), à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. La résistance aux C3G, C4G et à l'aztréonam est cependant plus ou moins marquée selon les enzymes et les souches, et est généralement apparente pour au moins une de ces molécules. La plupart sont très sensibles et même plus sensibles à l'action des inhibiteurs de bêta-lactamases que les pénicillines de haut niveau du groupe fonctionnel 2b de Bush ; mais le phénotype de résistance à ces molécules varie selon la nature de la BLSE produite ; l'association pipéracilline-tazobactam est l'association la plus souvent active. Cette sensibilité aux inhibiteurs est par ailleurs à la base des méthodes permettant la détection de ce phénotype de résistance (cf. annexe III). Les gènes codant pour ces BLSE (bla_{CTX-M}) étant fréquemment portés par des plasmides de multi-résistance, d'une part ce phénotype s'accompagne d'une résistance à d'autres familles d'antibiotiques (aminosides, fluoroquinolones, cotrimoxazole) et d'autre part, ce mécanisme de résistance est transmissible d'une souche à une autre mais également entre différentes espèces. Les entérobactéries productrices de BLSE sont ainsi qualifiées, au même titre que l'ont été les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) dans les années 1980, de Bactéries Multi-Résistantes (BMR), présentant un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. L'identification de ce mécanisme de résistance doit donc être suspecté et documenté lors de la mise en évidence d'une résistance aux C3G et les

résultats de cette recherche doivent figurer sur le compte-rendu microbiologique (29). Cette recherche n'est pas réalisée dans un objectif thérapeutique ; le CA-SFM recommande en effet de ne pas interpréter les résultats de sensibilité aux C3G : « certains isolats bactériens qui produisent des BLSE sont catégorisés sensibles aux C3G et C4G et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Cependant, la détection des BLSE reste indispensable pour des objectifs autres que thérapeutiques » : épidémiologie, mesures d'hygiène spécifiques, d'isolement et de dépistage des sujets contacts, et ce afin de limiter leur diffusion dans la population (30).

Céphalosporinases plasmidiques

L'acquisition d'une céphalosporinase se fait à partir d'un plasmide contenant les gènes naturels des entérobactéries du groupe 3, qui ont été mobilisés par transposition. Les plasmides ainsi produits sont transférables à toutes les espèces d'entérobactéries.

Céphalosporinases hyperproduites

La survenue de mutations ou des phénomènes de duplication de gènes peuvent aboutir à la surproduction de la céphalosporinase constitutive chromosomique d'*E. coli*. Le phénotype induit est soit comparable à celui observé chez les entérobactéries du groupe 3, ou peut, en cas de forte hyperproduction, provoquer une résistance aux pénicillines, non restaurée par les inhibiteurs de bêta-lactamases, ainsi qu'aux C1G, C2G et au moins une C3G, (et aux céphamycines, à la différence des BLSE). De même, les entérobactéries du groupe 3, dont la production de la céphalosporinase chromosomique est normalement réprimée, peuvent, suite à des mutations, l'exprimer finalement à haut niveau : on parle de mutants dérèprimés. Il s'ensuit une résistance à toutes les bêta-lactamines, y compris les céphamycines, à l'exception des carbapénèmes et habituellement du céfépime.

Si, de même que pour les BLSE, les alternatives thérapeutiques sont réduites, il est nécessaire de distinguer ces entérobactéries de celles produisant une BLSE car l'impact écologique en terme de diffusion des gènes de résistance est moindre, notamment car leur transmission horizontale est négligeable.

Autres mécanismes de résistance acquise aux céphalosporines

Chez certaines espèces des groupes 2 et 4, et toutes les espèces des groupes 5 et 6, l'hyperproduction de l'enzyme chromosomique par mutation des systèmes de régulation peut

aboutir à des phénotypes proches de ceux conférés par les BLSE plasmidiques, mais sans présenter le même risque de diffusion épidémique.

Parmi ces phénotypes, on citera d'une part l'hyperproduction de SHV-1 par certaines souches de *K. pneumoniae*. D'autre part, chez *K. oxytoca*, le phénotype « hyperOXY » résultant de l'hyperproduction de sa bêta-lactamase chromosomique lui confère une résistance de haut niveau à l'ensemble des pénicillines, des C1 et des C2G (à l'exception des céphamycines). Le niveau de résistance toujours plus élevé pour l'aztréonam que pour les C3G ou les C4G permet de différencier ce phénotype de celui des BLSE, bien qu'un test de synergie positif avec l'acide clavulanique soit observé avec l'aztréonam, parfois avec le céfotaxime, et rarement avec les C4G ou la ceftazidime.

Résistance aux carbapénèmes

Devant une infection liée à une entérobactérie dont la résistance s'étend jusqu'aux C3G, la famille des carbapénèmes représente la famille de bêta-lactamines de dernier recours. A l'exception des espèces de la famille des *Proteae* (*P. mirabilis*, *Morganella morganii*) naturellement de sensibilité diminuée à l'imipénème par défaut d'affinité de leurs PLP, toutes les espèces d'entérobactéries sont naturellement sensibles à tous les carbapénèmes. Depuis leur développement et leur utilisation en thérapeutique, des mécanismes de résistance acquise ont été décrits chez les entérobactéries :

- ✓ Défaut d'accumulation par imperméabilité, souvent combinée à une production à haut niveau d'une céphalosporinase ou d'une BLSE.
- ✓ Production d'une carbapénémase : les enzymes impliquées font partie de la classe A de Ambler (KPC), de la classe B (métallo-enzymes VIM, IMP, NDM) et D (OXA-48, OXA-181). La fréquence de ce mécanisme dans les isolats cliniques d'entérobactéries ayant acquis des mécanismes de résistance aux carbapénèmes est de 0,08% en France (30) ; les carbapénémases de type OXA-48, NDM et KPC sont actuellement les plus fréquentes. Elles sont principalement observées chez *K. pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter spp.*, mais toutes les entérobactéries sont susceptibles de devenir productrices car les gènes qui les codent sont mobiles.

L'émergence et la diffusion des carbapénémases sont devenues un enjeu majeur de santé publique ; les entérobactéries qui les produisent ne sont en général plus sensibles qu'à la colistine (à l'exception des souches produisant isolément une OXA-48) et les infections qu'elles causent sont responsables d'une mortalité élevée. Ainsi, les entérobactéries productrices de

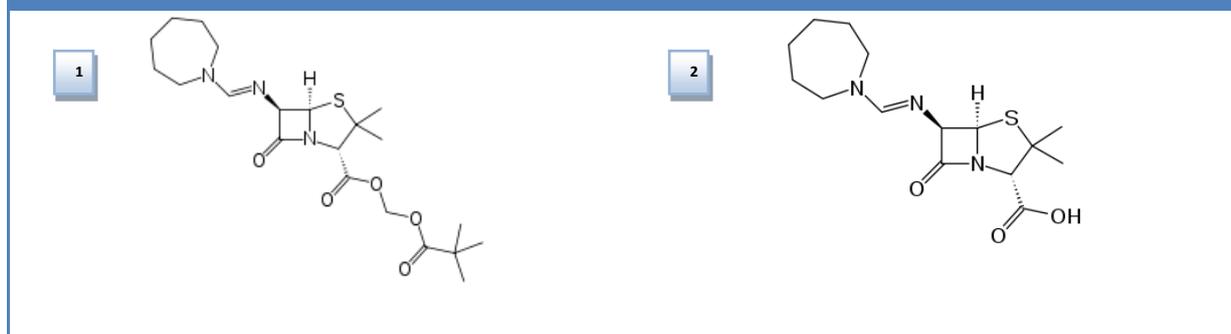
carbapénémases sont qualifiées de Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) et leur détection est nécessaire sur le plan épidémiologique afin de surveiller et contrôler leur diffusion (cf. annexe IV). Néanmoins, de la même manière que pour les entérobactéries productrices de BLSE et les C3G, un isolat d'entérobactérie producteur de carbapénémase et catégorisé sensible aux carbapénèmes doit être rapporté comme tel. (17,18,20,21,30)

b. Pivmécillinam

i. Pharmacodynamie, spectre d'activité et indications

Le pivmécillinam (Selexid®), bioprécurseur du mécillinam, est une bêta-lactamine dérivée de l'acide-6-amidinopénicillanique (figure 4). Il interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire mais à la différence des autres bêta-lactamines, son action s'exerce spécifiquement sur la PLP2, laquelle est impliquée dans la forme de la bactérie. Aussi, le mécillinam est responsable de la production de bactéries ovoïdes, sans provoquer la lyse bactérienne et l'inhibition de la division cellulaire dont sont responsables les autres bêta-lactamines (31). Un effet synergique avec les autres bêta-lactamines actives sur les PLP1 et PLP3 est également décrit, *in vivo* et *in vitro* (32). La molécule est active sur la plupart des entérobactéries, dont *E. coli* uropathogène. En revanche, les bacilles à Gram négatif non fermentants ainsi que *S. saprophyticus* y sont naturellement résistants. Ses indications thérapeutiques sont limitées aux infections urinaires. En outre, cette molécule est disponible en ville et est administrée par voie orale.

Figure 4 : Structure du pivmécillinam (1) et de son métabolite actif, le mécillinam (2)



ii. Impact sur les flores commensales

La molécule a un impact écologique minime sur les flores oropharyngées, intestinales, vaginales et cutanées (33). Elle provoque en effet une diminution du nombre d'*E. coli* dans la

microflore intestinale aérobie, mais sans sélectionner de souche résistante, et ne génère pas de changement dans la microflore anaérobie (34,35).

iii. Tolérance

Les données initiales d'études cliniques et le suivi de pharmacovigilance de la molécule sont très favorables en terme de tolérance (36). Bien que peu utilisée en France, la molécule bénéficie d'un bon recul d'utilisation dans les pays nordiques où elle est utilisée dans la cystite non compliquée depuis plus de 30 ans (34). Les principaux effets indésirables décrits sont des effets digestifs, essentiellement des nausées. Elle est également utilisable en cas d'insuffisance rénale.

iv. Place dans la thérapeutique des infections urinaires communautaires

Le pivmécillinam, découvert en 1981, a été largement utilisé dans les pays nordiques pour le traitement des infections urinaires, y compris chez la femme enceinte. En France, il n'est remboursé que depuis 2013, date à laquelle la Commission de la Transparence (36) donne un avis favorable uniquement pour le traitement des cystites aiguës simples de la femme, jugeant le Service Médical Rendu (SMR) insuffisant pour le traitement des cystites aiguës compliquées, pyélonéphrites et infections urinaires masculines, devant l'absence de preuve d'efficacité dans ces types d'infections. Devant les données de tolérance, de moindre impact sur les microbiotes, d'efficacité et grâce à une réévaluation favorable de la sensibilité des souches en cause, la molécule a été introduite en 2014 par la SPILF dans les recommandations thérapeutiques des infections urinaires communautaires de l'adulte (37). La prévalence de la résistance en France est en effet inférieure au seuil d'antibiorésistance admissible (20%) pour son utilisation dans l'antibiothérapie probabiliste des cystites aiguës simples : elle est retrouvée à 3% pour *E. coli* dans les cystites aiguës simples de l'étude multicentrique européenne ARESC (8). Elle est ainsi recommandée en deuxième intention pour le traitement probabiliste des cystites aiguës simples et le traitement documenté des cystites aiguës à risque de complication, à la dose de 400 mg *per os*, 2 fois par jour, pendant respectivement 5 et 7 jours (non recommandé en traitement court de 3 jours car moins efficace) (1). En décembre 2015, on la retrouve dans les recommandations thérapeutiques des colonisations urinaires et cystites aiguës gravidiques.

v. Etude de la sensibilité *in vitro*

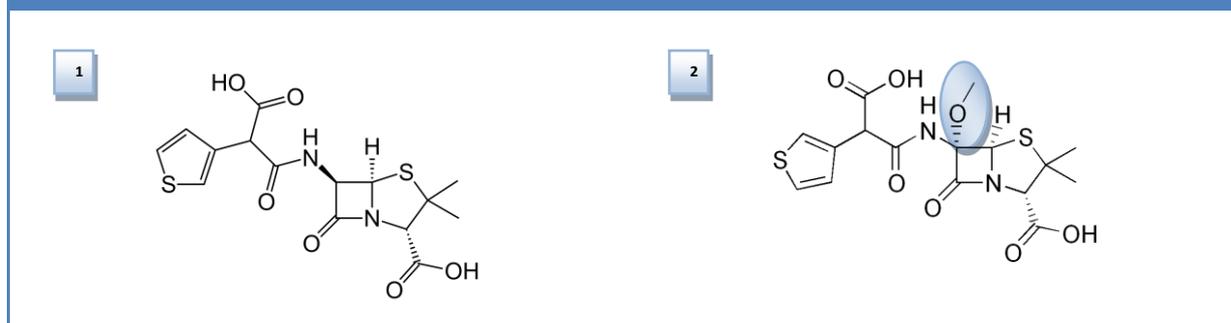
Jusqu'en 2015, date à laquelle la molécule a été introduite sur les cartes urinaires du Vitek[®] 2 (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France), le mécillinam ne faisait pas partie des antibiotiques testés dans les antibiogrammes réalisés en méthode automatisée. Pour la détermination de la sensibilité des *Enterobacteriaceae* au mécillinam, le CA-SFM recommande, pour la diffusion en milieu gélosé, l'utilisation de disques chargés à 10 µg. Le diamètre critique pour les cystites est fixé à 15 mm, et les colonies présentes dans la zone d'inhibition ne sont ignorées que pour les isolats de l'espèce *E. coli*. Des bandelettes imprégnées de concentrations croissantes d'antibiotiques, pour détermination de la CMI par diffusion en milieu gélosé, sont également commercialisées (la concentration critique fixée par le CA-SFM pour les *Enterobacteriaceae* est de 8 mg/L).

c. Témocilline

i. Pharmacodynamie, spectre d'activité et indications

La témocilline (Negaban[®]) est également une bêta-lactamine. Il s'agit d'un antibiotique bactéricide temps-dépendant qui agit par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries, avec la PLP3 pour principale cible chez *E. coli*. Il s'agit du dérivé 6- α -méthoxylé de la ticarcilline (figure 5). Cette modification chimique a pour principale conséquence de prévenir son hydrolyse et d'assurer sa stabilité envers la plupart des bêta-lactamases, qu'elles soient plasmidiques ou chromosomiques, y compris les bêta-lactamases à spectre étendu (dérivées de TEM, SHV et CTX-M) et les céphalosporinases (AmpC). Néanmoins, cette modification a pour principal inconvénient d'altérer la liaison aux PLP et de restreindre son spectre d'activité aux entérobactéries (parmi celles-ci, un taux de résistance acquise supérieur à 10% est décrit chez *Enterobacter spp.* et *Serratia marcescens*) et à *Haemophilus influenzae*, indépendamment de la production d'une bêta-lactamase (38) ; elle est également active sur *Burkholderia cepacia*, avec un taux de résistance acquise supérieur à 10%. Elle est inactive sur *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, les bactéries à Gram positif et les anaérobies. Sur le plan pharmacocinétique, la molécule n'est pas absorbée par voie orale et n'est administrable que par voie parentérale (injection intraveineuse, perfusion intraveineuse intermittente ou injection intramusculaire). Sa demi-vie plasmatique prolongée (4,5h) permet d'envisager une administration biquotidienne (39).

Figure 5 : Structure de la ticarcilline (1) et de son dérivé 6- α -méthoxylé, la témocilline (2)



En France, la molécule était disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative pour le traitement des exacerbations pulmonaires à *B. cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose (statut de médicament orphelin). Elle dispose depuis peu d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) accordée sur la base d'une procédure de reconnaissance mutuelle avec comme état membre de référence la Belgique, pour le traitement des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies (40). Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière ciblant les infections sévères nécessitant une antibiothérapie par voie injectable. En Europe, elle dispose également d'une AMM en Belgique et au Luxembourg (prise en charge depuis 1986), ainsi qu'au Royaume-Uni (prise en charge depuis 2006). C'est de ces pays que les données d'utilisation clinique actuelles proviennent principalement.

ii. Impact sur les flores commensales

La témocilline est une molécule à spectre étroit, inactive sur la flore anaérobie, d'où un faible potentiel à modifier la flore intestinale normale et à sélectionner *C. difficile*. D'après des données anciennes chez l'animal et le volontaire sain, elle semble avoir un impact faible sur le microbiote intestinal. Dans les études menées pour l'élaboration du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), aucune infection à *C. difficile* n'a d'ailleurs été observée (39).

iii. Tolérance

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de la témocilline n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi (40). Appartenant à la famille des bêta-lactamines, elle est uniquement contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux molécules de cette classe.

Chez la femme enceinte, la témocilline n'est actuellement pas proposée dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE, en raison de son introduction récente dans la thérapeutique et donc de l'absence de données sur son utilisation en cours de grossesse, mais pourrait, à l'avenir, faire partie des alternatives également dans ce cadre.

iv. Place dans la thérapeutique des infections urinaires communautaires

La témocilline, développée au début des années 1980, est restée jusqu'à présent d'utilisation très marginale en raison d'un spectre d'activité jugé alors trop étroit. Aujourd'hui, dans le contexte du développement de la résistance des entérobactéries, cette bêta-lactamine, résistante à l'action des bêta-lactamases, bénéficie d'un regain d'intérêt pour l'épargne des molécules de dernier recours. En outre, l'intérêt qu'elle revêt pour le traitement des infections urinaires provient de son excrétion quasi exclusivement urinaire sous forme inchangée (41). De par son activité très ciblée, l'usage de la témocilline est quasi exclusivement réservé aux traitements documentés sur le plan microbiologique : elle n'a pas l'AMM dans les cystites mais uniquement dans les pyélonéphrites à entérobactérie productrice de BLSE (y compris les pyélonéphrites à risque de complication ou graves), après confirmation de la sensibilité à la molécule. La diffusion prostatique étant correcte, elle est également recommandée dans les infections urinaires masculines à entérobactérie productrice de BLSE, après confirmation de la sensibilité, mais uniquement en l'absence d'alternative car les données de la littérature chez l'homme sont très parcellaires.

v. Etude de la sensibilité *in vitro*

L'étude de Vanstone GL *et al.* menée en Angleterre, en Belgique et au Luxembourg a permis d'établir des corrélations entre les diamètres et les concentrations critiques, avec la méthodologie EUCAST. En utilisant des disques dosés à 30 µg de témocilline, sur des géloses Mueller-Hinton inoculées avec une suspension bactérienne à 0,5 McF, une CMI de 8 mg/L correspond à un diamètre de 20 mm et une CMI de 32 mg/L à un diamètre de 12 mm (42). Dans l'attente d'un positionnement de l'EUCAST, la définition des concentrations critiques n'est actuellement pas consensuelle ; en France, le CA-SFM EUCAST retient pour les entérobactéries un diamètre critique de 20 mm (correspondant à une CMI de 8 mg/L). En 1985, Fuchs avait proposé de catégoriser sensibles les souches de CMI inférieure ou égale à 16 mg/L et résistantes les souches de CMI supérieure ou égale à 32 mg/L (38).

La British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC ; Royaume-Uni) proposait une concentration critique à 8 mg/L pour les infections systémiques et 32 mg/L pour les infections urinaires non compliquées. Dans une volonté d'harmonisation, depuis le 1^{er} janvier 2016, la BSAC recommande d'utiliser les recommandations de l'EUCAST, laquelle ne propose pas de *breakpoint* pour la témocilline, au même titre que le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI ; Etats-Unis).

III- Les infections urinaires gravidiques

a. Particularités de l'infection urinaire en cours de grossesse

Par définition, chez la femme enceinte, toute infection urinaire est à risque de complication. Plusieurs facteurs favorisant le risque de survenue des infections urinaires sont individualisés chez la femme enceinte : des modifications anatomiques, hormonales, l'augmentation du pH urinaire et une immunodépression physiologique.

Chez la femme enceinte, l'infection urinaire peut se manifester sous 3 formes :

- ✓ La colonisation urinaire gravidique ou bactériurie asymptomatique. Elle est définie comme la présence, sur 2 cultures consécutives³ (réalisées à une ou 2 semaines d'intervalle) de la même bactérie à un seuil supérieur ou égal à 10^5 UFC/mL.

La colonisation urinaire concerne 2 à 10% des femmes enceintes et persiste en l'absence de traitement (à l'inverse de ce qui est constaté hors grossesse). En outre, il est démontré que les colonisations urinaires gravidiques se compliquent dans 20 à 40% des cas d'une pyélonéphrite aiguë gravidique et que leur traitement systématique réduit ce risque. Malgré des données limitées sur les conséquences d'une colonisation à streptocoque du groupe B, un traitement est également instauré dans ce cas (auquel s'ajoutera la prévention systématique en *per-partum*).

Ainsi, en France, chez les femmes sans facteur de risque d'infection urinaire, il est recommandé de dépister cet état par réalisation d'une BU (complétée d'un ECBU en cas de positivité) tous les mois à partir du quatrième mois de grossesse.

- ✓ La cystite aiguë gravidique.
- ✓ La pyélonéphrite aiguë gravidique responsable de 25% des sepsis maternels et qui pourrait être associée à un risque accru de prématurité.

Pour ces trois types d'infection, un ECBU de contrôle est préconisé 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement.

³ Pour des questions de faisabilité, la HAS indique qu'un seul prélèvement est accepté pour détecter une colonisation urinaire.

b. Molécules proposées

Les colonisations urinaires gravidiques font l'objet d'un traitement systématiquement documenté (cette documentation est en effet la base du diagnostic) mais les cystites et pyélonéphrites aiguës gravidiques doivent faire l'objet d'un traitement probabiliste débuté d'emblée sans attendre les résultats de l'antibiogramme ; dans ce cadre, un taux de résistance inférieur à 10% est requis, excluant ainsi l'amoxicilline, son association avec l'acide clavulanique, le triméthoprim et son association au sulfaméthoxazole de cette indication. Les études chez la femme enceinte étant peu nombreuses, les recommandations émises par la SPILF pour le traitement probabiliste de ces infections reposent souvent sur les données de la population des femmes en âge de procréer (chez lesquelles l'épidémiologie bactérienne et la prévalence de la résistance sont comparables).

Les critères pris en compte dans le choix de l'antibiothérapie sont en premier lieu l'efficacité et la tolérance materno-fœtale, mais également l'impact sur le microbiote intestinal de la mère. En outre, les molécules privilégiées chez la femme enceinte sont :

- ✓ Les bêta-lactamines (absence d'effet tératogène ou foetotoxique).
- ✓ Les fluoroquinolones, en favorisant la ciprofloxacine, molécule pour laquelle les données de tolérance sont mieux étayées que pour les autres fluoroquinolones.
- ✓ La fosfomycine trométamol, d'autant plus qu'elle a un impact faible sur le microbiote intestinal et une activité conservée sur les entérobactéries productrices de BLSE.
- ✓ La nitrofurantoïne, qui présente ces mêmes avantages.
- ✓ Le triméthoprim et le cotrimoxazole, toutefois par prudence non recommandés les deux premiers mois de grossesse (effet malformatif potentiel).

c. Place du pivmécillinam dans la thérapeutique des infections urinaires gravidiques

Le pivmécillinam est une bêta-lactamine, famille d'antibiotiques réputée pour son innocuité en cours de grossesse. Il n'est remboursé que depuis 2013 en France, mais a été largement prescrit chez les femmes enceintes dans les pays nordiques les 20 dernières années et aucun effet tératogène ni foetotoxique n'a été mis en évidence (34).

Par ailleurs, les résultats d'anciennes études cliniques mettent en évidence des taux de guérison bactériologique à 88% (43), 87% (44), ou 90% (45). Ainsi, la molécule est actuellement recommandée en deuxième intention pour le traitement (d'emblée documenté) des colonisations urinaires gravidiques. Devant un pourcentage de souches d'*E. coli* non sensibles réévalué à la baisse ces dernières années en France, notamment évalué à 3% dans les infections urinaires de la femme jeune, la SPLIF l'a également introduite dans ses recommandations de décembre 2015 (1) pour le traitement probabiliste de deuxième intention de la cystite gravidique.

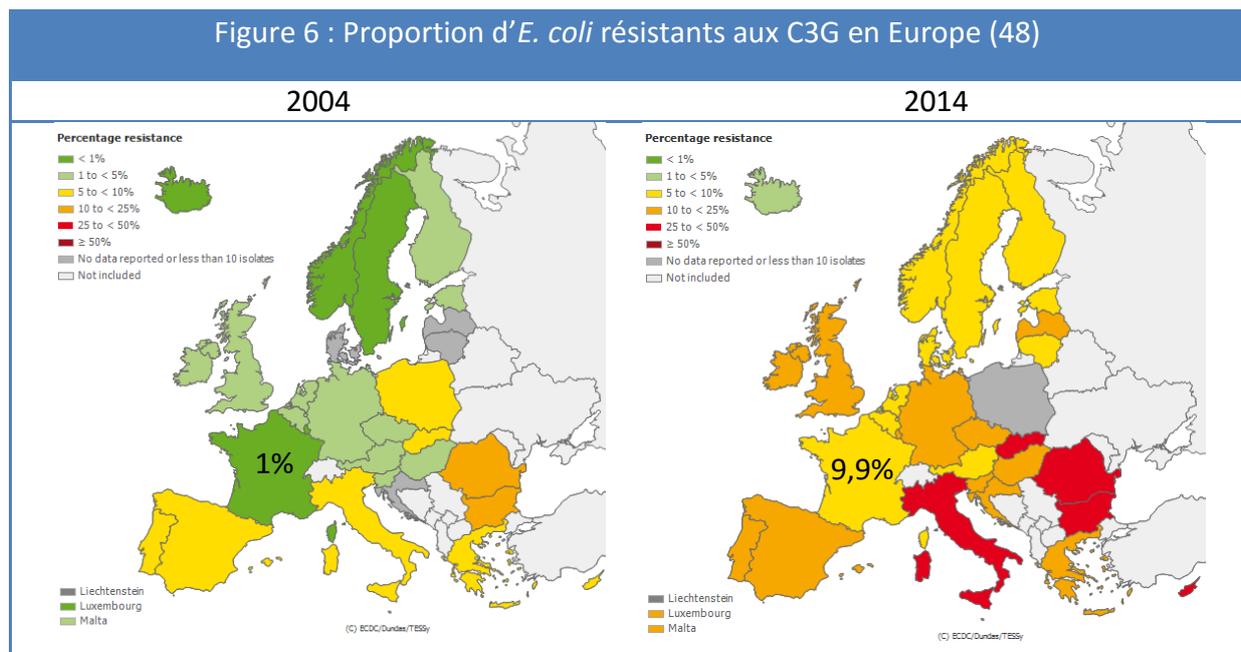
La molécule n'étant cependant que peu ou pas testée dans les laboratoires français, l'épidémiologie de la résistance en France, y compris en cours de grossesse, reste peu documentée.

IV- Les infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE

a. Epidémiologie actuelle et facteurs de risque de colonisation

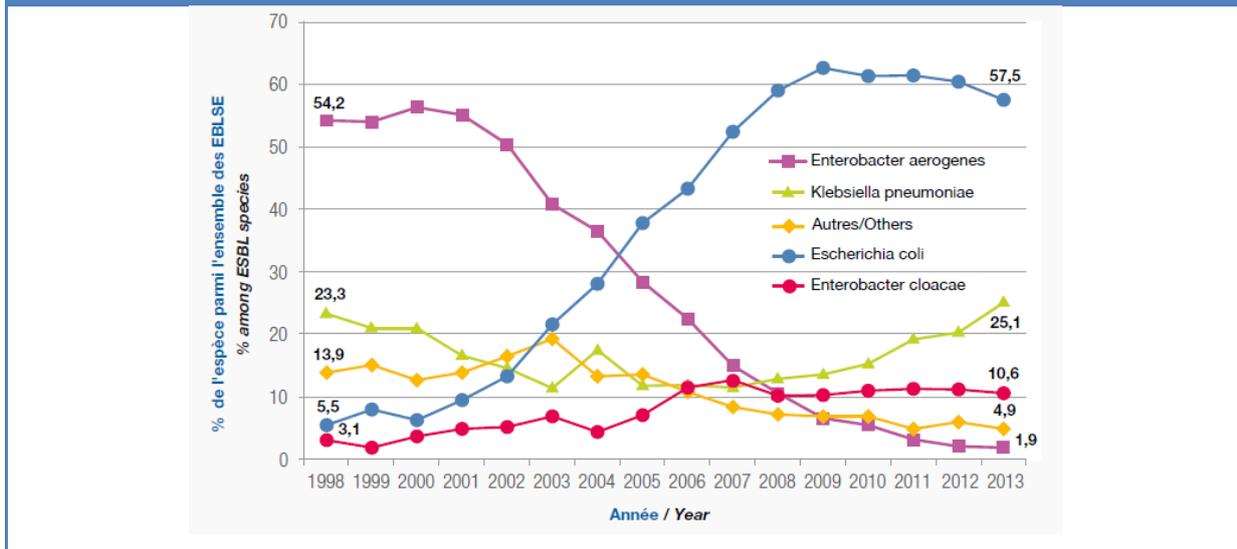
Epidémiologie

En Europe, la proportion d'entérobactéries, en particulier d'*E. coli*, résistantes aux C3G (souches productrices de BLSE essentiellement) a rapidement augmenté (figure 6). En France, les entérobactéries productrices de BLSE sont actuellement les BMR majoritaires ; l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE pour 1000 journées d'hospitalisation atteint 0,61 en 2013 contre 0,17 en 2003 dans l'enquête du réseau CCLIN Sud-Ouest, et 0,94 en 2013 dans l'enquête de l'AP-HP. Aujourd'hui, en France comme dans le reste du monde, les CTX-M sont les BLSE les plus souvent isolées, notamment les CTX-M-15 (groupe CTX-M-1) (46,47).



Une autre évolution remarquable s'est produite en terme de répartition des espèces au sein des entérobactéries productrices de BLSE au cours des dernières années : en particulier, le nombre d'*E. coli* producteurs de BLSE a rapidement augmenté, et de façon concomitante, le nombre d'*E. aerogenes* et de *K. pneumoniae*, espèces fréquemment isolées depuis les années 1990, a au contraire diminué. A noter cependant que le nombre de *K. pneumoniae* productrices de BLSE est de nouveau en augmentation depuis 2013. A titre d'exemple, dans le réseau CCLIN Paris-Nord, le pourcentage d'*E. aerogenes* parmi l'ensemble des entérobactéries productrices de BLSE est passé de 54,2% en 1998 à 1,9% en 2013 ; le pourcentage d'*E. coli* a augmenté de 5,5% à 57,5% (figure 7).

Figure 7 : Entérobactéries productrices de BLSE : évolution de la répartition des espèces (%) (Réseau CCLIN Paris Nord)



Ainsi, en 2013, dans l'ensemble des réseaux fédérés par l'ONERBA, la moitié des entérobactéries productrices de BLSE isolées sont des *E. coli* (15).

Facteurs de risque de colonisation par des entérobactéries productrices de BLSE

L'infection urinaire étant une infection le plus souvent d'origine ascendante, la résistance des bactéries en cause témoigne de la colonisation digestive des individus par ces pathogènes.

Jusqu'à la fin des années 1990, la plupart des BLSE détectées étaient de type TEM ou SHV, produits principalement par *K. pneumoniae* et *E. aerogenes*. Ces souches étaient principalement associées à des épidémies nosocomiales, en particulier dans des services de réanimation, avec pour principaux facteurs de risque une hospitalisation prolongée, principalement dans les services de réanimation, le sondage urinaire, la présence de cathéters et l'utilisation antérieure d'antibiotiques (céphalosporines, aminosides).

L'épidémiologie d'*E. coli* producteur de BLSE est plus complexe ; l'acquisition nosocomiale est fréquente mais la diffusion communautaire ne fait aucun doute. Pour les infections nosocomiales, il sera difficile de distinguer les colonisations et infections d'origine exogène, acquises à l'hôpital, des cas d'origine endogène, et pour lesquels l'infection par entérobactérie productrice de BLSE serait causée par une bactérie du patient sélectionnée à la faveur d'une antibiothérapie inadaptée.

Ainsi, plusieurs facteurs de risque d'infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE sont décrits dans la littérature :

- ✓ Une antibiothérapie récente par pénicilline-inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolone,
- ✓ Un voyage récent en zone d'endémie,
- ✓ Une hospitalisation dans les 3 mois,
- ✓ Un hébergement dans une structure de long séjour,
- ✓ La présence d'une sonde à demeure,
- ✓ Un antécédent de colonisation urinaire ou d'infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE a également été considéré par le groupe de travail SPILF comme facteur de risque d'infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE ; au contraire, le risque d'infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE en cas d'antécédent de colonisation digestive n'a pas été étudié (1).

La prévalence du portage digestif d'*E. coli* producteur de BLSE ne cessant d'augmenter dans la communauté, il sera de plus en plus difficile d'identifier des facteurs de risque indépendants prédictifs d'infection urinaire communautaire à *E. coli* producteur de BLSE (1).

b. Epargner les carbapénèmes ?

L'augmentation de prévalence de la résistance des entérobactéries, dans les infections nosocomiales mais également communautaires, est devenue une préoccupation majeure de santé publique. Jusqu'en 2011, sur la base du principe de précaution, le CA-SFM recommandait de catégoriser systématiquement comme intermédiaires ou résistantes aux C3G et à l'aztréonam les souches productrices de BLSE. Dans les infections sévères, les carbapénèmes sont ainsi devenus l'alternative la plus fréquemment utilisée. En 2011, devant l'augmentation massive des souches productrices de BLSE, en particulier chez *E. coli*, et devant le développement de souches résistantes aux carbapénèmes (en particulier par production de carbapénémases), le CA-SFM recommande de ne plus faire de lecture interprétative pour la catégorisation de ces souches productrices de BLSE aux C3G et à l'aztréonam, et si l'une de ces molécules est utilisée pour traiter l'infection, d'en déterminer la CMI. Cette modification témoigne de la volonté d'épargne des carbapénèmes.

En 2010, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), dans ses recommandations visant à lutter contre la sélection et la dissémination des entérobactéries productrices de BLSE, avait en effet recommandé, face à une infection documentée à *E. coli* producteur de BLSE, de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes, uniquement réservés à la prise en charge

d'infections sévères. Ce rapport indiquait également que « l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution, solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif) » et appelait à évaluer de nouveaux schémas de traitements de ces infections documentées à *E. coli* producteurs de BLSE. Pour une prise en charge en ville, ces molécules présentent par ailleurs l'inconvénient de devoir être administrées par voie parentérale et seule une de ces molécules (l'ertapénème) n'est administrable qu'une fois par 24h, mais elle ne dispose pas d'AMM en France pour les infections urinaires (29).

En les incluant dans la catégorie des antibiotiques de dernier recours (et particulièrement générateurs de résistance bactérienne), le rapport de l'ANSM confirme cette nécessité d'épargne des carbapénèmes. Aussi, la recherche et l'utilisation d'alternatives devient aujourd'hui un devoir de santé publique (2).

c. Co-résistance des entérobactéries productrices de BLSE

La recherche d'alternatives peut s'avérer d'autant plus complexe que les entérobactéries productrices de BLSE sont aussi résistantes à d'autres familles d'antibiotiques, par la présence de gènes associés sur les mêmes plasmides ou de mutations chromosomiques associées. Ce phénomène de co-résistance est particulièrement décrit pour les enzymes de type CTX-M, et s'exprime particulièrement sur le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole/triméthoprim ; 5/1), les cyclines, les aminosides et les fluoroquinolones. Dans une étude de Titelman *E. et al.*, il est remarqué que cette multi-résistance est plus fréquente sur les isolats producteurs de CTX-M-15, pour lesquels les CMI des bêta-lactamines sont par ailleurs plus élevées que pour les isolats produisant d'autres groupes de CTX-M (49).

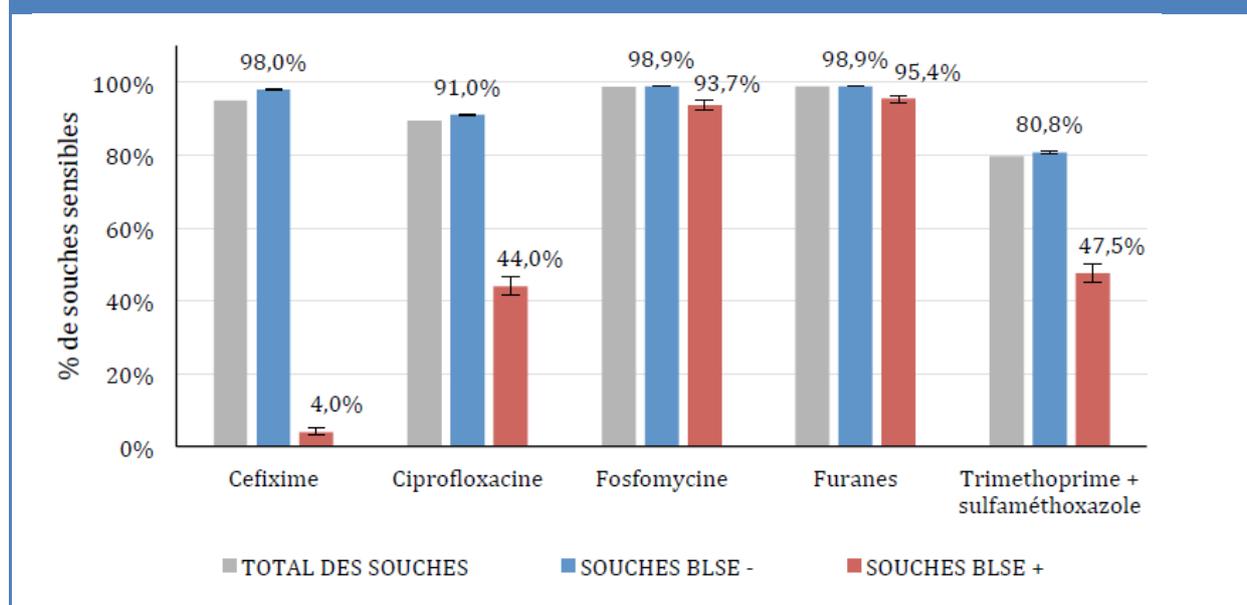
A titre d'exemple, dans les laboratoires de ville, les taux de sensibilités aux antibiotiques des souches d'*E. coli* productrices de BLSE isolées d'urines *versus* la totalité des souches (de tous phénotypes) d'*E. coli* isolées d'urine dans l'enquête TRANSVILLE 2012 et l'enquête ONERBA-DGS 2013 sont donnés dans le tableau 7 et la figure 8 (15). Notamment, le cotrimoxazole, testé sur des isolats d'*E. coli* producteurs de BLSE isolés d'urines de l'enquête TRANSVILLE 2012, ne conserve une sensibilité que sur 41,0% des souches et la ciprofloxacine sur 47,0% des souches. Au contraire, les taux de sensibilité à la fosfomycine (92,5%) et aux furanes (93,4%) restent élevés (15). En 2013, dans le réseau CCLIN Paris-Nord, les entérobactéries productrices de BLSE sont souvent résistantes à la tobramycine (taux de sensibilité 43,1% ; 60,4% pour *E. coli*), à la gentamicine (taux de sensibilité 53,6% ; 70,3% pour *E. coli*) et plus fréquemment sensibles à

l'amikacine (taux de sensibilité 83,1% ; 87,3% pour *E. coli*). Sur ces mêmes souches, le taux de sensibilité à la ciprofloxacine n'est que de 28,1% (34,8% pour *E. coli*) (15).

Tableau 7 : Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*E. coli* isolées d'urines (%), enquête TRANSVILLE 2012

| | Acide nalidixique | Ciprofloxacine | Furanes | Cotrimoxazole | Fosfomycine | Cefoxitine |
|--|-------------------|----------------|---------|---------------|-------------|------------|
| <i>E. coli</i> producteur de BLSE (n = 621) | 32,0 | 47,0 | 93,4 | 41,0 | 92,5 | 83,0 |
| <i>E. coli</i> , tous phénotypes (n = 16328) | 82,4 | 88,9 | - | 76,5 | 98,8 | 96,6 |

Figure 8 : Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*E. coli* isolées d'urines, enquête ONERBA-DGS 2013



Dans tous les réseaux fédérés par l'ONERBA, les souches d'entérobactéries productrices de BLSE restent globalement très résistantes à tous les antibiotiques, à l'exception des carbapénèmes. L'émergence de la multi-résistance au sein des entérobactéries nous confronte au risque d'impasse thérapeutique. Les infections à *E. coli* producteur de BLSE échappent aux schémas thérapeutiques classiques des infections graves à entérobactéries, ou susceptibles de l'être, qui reposent sur les C3G, les fluoroquinolones et les aminosides.

d. Molécules proposées

Pour l'antibiothérapie probabiliste, la SPILF recommande de prendre en compte le risque BLSE dans certains cas, présentés dans le tableau 8. Il est rappelé que les carbapénèmes ne font pas partie du traitement probabiliste des infections urinaires.

D'une part, il convient, autant que faire se peut, de privilégier le recours à des antibiothérapies documentées et de limiter le recours aux antibiothérapies probabilistes ; d'autre part, la présence d'une entérobactérie productrice de BLSE est prise en compte dans les recommandations :

- ✓ Les bactériuries asymptomatiques relèvent le plus souvent de l'abstention thérapeutique, sauf en cas de grossesse ou de chirurgie urologique programmée, pour lesquels le traitement est d'emblée guidé par l'antibiogramme.
- ✓ Les cystites simples, dont l'antibiothérapie vise surtout à réduire les symptômes cliniques ont pour traitement de première intention la fosfomycine-trométamol, molécule le plus souvent active sur les entérobactéries productrices de BLSE.
- ✓ Les cystites compliquées doivent faire l'objet, chaque fois que possible, d'une antibiothérapie d'emblée documentée : en l'absence de tout signe de gravité, il peut être envisagé de retarder la mise en route de l'antibiothérapie pour disposer préalablement d'un antibiogramme. Si une antibiothérapie probabiliste est nécessaire, le traitement de première intention est la nitrofurantoïne qui est réputée active sur les entérobactéries productrices de BLSE.
- ✓ Au contraire, le retard à la mise en route d'un traitement adapté est une perte de chance pour les pyélonéphrites et les prostatites. Le traitement probabiliste de référence est aujourd'hui une C3G ou une fluoroquinolone. Les recommandations prévoient l'utilisation des carbapénèmes en cas de présence de facteurs de risque d'entérobactérie productrice de BLSE. Dans le cas contraire, l'ajout de l'amikacine sécurise en partie le risque d'échec, les souches françaises restant souvent sensibles à cet aminoside.

Tableau 8 : Quand prendre en compte le risque d'entérobactérie productrice de BLSE pour l'antibiothérapie probabiliste ? (1)

Infections urinaires sans signe de gravité :

Pas de prise en compte du risque.

Infections urinaires graves (hors choc septique) :

Prise en compte du risque chez les patients ayant présenté une colonisation urinaire ou une infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE dans les 6 mois précédents.

Infections urinaires avec choc septique :

Prise en compte du risque si :

- ✓ Colonisation urinaire ou infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE dans les 6 mois précédents,
- ✓ Antibiothérapie par pénicilline-inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents,
- ✓ Voyage récent en zone d'endémie d'entérobactéries productrices de BLSE,
- ✓ Hospitalisation dans les 3 mois précédents,
- ✓ Vie en établissement de long séjour.

Devant l'absence de développement de molécules possédant de nouvelles cibles bactériennes, l'intérêt se porte actuellement sur l'évaluation d'anciennes molécules dont font partie les deux bêta-lactamines objets de cette étude, la témocilline et le pivmécillinam.

Dans le maigre arsenal des alternatives aux carbapénèmes, on citera également, entre autres, la fosfomycine et la nitrofurantoïne dans le cadre des cystites, mais également la céfoxitine et les autres bêta-lactamines dans le cadre des pyélonéphrites.

e. Place de la témocilline et du pivmécillinam dans la thérapeutique des infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE

La témocilline n'est pas hydrolysée par les BLSE (28). Tout en jugeant le SMR de la témocilline important, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère qu'elle n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). L'amélioration qu'elle apporte est bien un intérêt de Santé Publique de nature écologique. Elle permettra de lutter contre l'évolution actuelle des infections à entérobactéries productrices de BLSE due à la pression de sélection des antibiotiques à large spectre, à savoir les carbapénèmes, les C3G et les fluoroquinolones, en favorisant leur préservation. Ainsi, les recommandations thérapeutiques de la SPILF réservent la molécule au traitement documenté des pyélonéphrites à entérobactéries productrices de BLSE : la témocilline étant utilisée en alternative aux carbapénèmes, molécules de dernier recours, elle doit être préservée d'une utilisation excessive afin de maintenir son activité, d'où l'utilisation restreinte aux pyélonéphrites et aux entérobactéries productrices de BLSE, et réservée à la prescription hospitalière. Par ailleurs, devant des taux de résistance non négligeables des entérobactéries productrices de BLSE (avec les concentrations critiques actuelles) (47), la molécule n'est pas indiquée dans le traitement probabiliste de ces infections mais uniquement dans le traitement documenté.

La stabilité du mécillinam vis-à-vis de l'inactivation par certaines bêta-lactamases est également décrite. Dans ses récentes recommandations, la SPILF positionne le pivmécillinam comme alternative dans le traitement des cystites à entérobactéries productrices de BLSE. A la différence de la témocilline, cette molécule présente l'avantage d'être utilisable par voie orale et disponible en ville. Cependant, les indications thérapeutiques ne sont pas les mêmes : les données de la littérature étant insuffisantes dans les autres indications, la molécule n'est recommandée ni dans les cystites à risque de complication, ni dans les pyélonéphrites.

Objectifs

Partie 1 : Entérobactéries isolées en cours de grossesse

Les nouvelles recommandations pour le diagnostic et l'antibiothérapie des infections urinaires en cours de grossesse, publiées en décembre 2015 par la SPILF, introduisent le pivmécillinam pour l'antibiothérapie documentée de la colonisation urinaire gravidique et l'antibiothérapie probabiliste et documentée des cystites gravidiques. Néanmoins, cette molécule n'est encore que peu testée par les laboratoires français et peu de données de sensibilité concernant les souches responsables d'infections urinaires en cours de grossesse sont disponibles. Les recommandations reposent en partie sur les données épidémiologiques disponibles chez la femme en âge de procréer. L'objectif principal de notre étude est donc de fournir des données de sensibilité au mécillinam des souches provenant d'ECBU de femmes enceintes, afin d'étayer ces recommandations. Dans l'objectif d'être représentatif de l'épidémiologie des infections urinaires chez la femme enceinte, cette étude a été menée sur des souches d'*E. coli*, cette espèce étant en cause dans 70 à 95% des cas. L'objectif secondaire de notre étude est d'évaluer sur ces mêmes souches la sensibilité aux autres antibiotiques préconisés dans le traitement des colonisations et infections urinaires durant la grossesse.

Partie 2 : Entérobactéries productrices de BLSE

Devant l'incidence croissante des infections à entérobactéries productrices de BLSE dans des contextes nosocomiaux comme communautaires, et la diffusion mondiale des gènes de résistance, l'utilisation des carbapénèmes s'est intensifiée. Aujourd'hui, l'apparition d'entérobactéries productrices de carbapénémases rend indispensable l'épargne de ces molécules, ainsi que des molécules potentiellement génératrices de résistance telles que les C3G et les fluoroquinolones (2). L'infection urinaire représente une bonne indication pour l'utilisation d'alternatives. Parmi celles-ci, la témocilline et le pivmécillinam sont deux bêta-lactamines introduites en décembre 2015 dans les recommandations de la SPILF : la témocilline est en effet proposée dans l'antibiothérapie des pyélonéphrites aiguës et infections urinaires masculines documentées à entérobactéries productrices de BLSE, et le pivmécillinam dans l'antibiothérapie probabiliste de la cystite aiguë simple et l'antibiothérapie documentée de la cystite à risque de complication, et en particulier en cas d'entérobactérie productrice de BLSE. L'objectif principal de notre étude est de déterminer le niveau de sensibilité des souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* productrices de BLSE isolées d'ECBU à ces deux bêta-lactamines, non testées systématiquement par les méthodes de routine. Elle a pour objectif secondaire de

fournir pour ces mêmes souches des données de sensibilité aux autres antibiotiques préconisés dans la prise en charge des infections urinaires.

Matériels et méthodes

Partie 1 : Entérobactéries isolées en cours de grossesse

a. Isolats bactériens inclus

Cette étude prospective multicentrique a inclus des souches non redondantes d'*E. coli* isolées consécutivement d'ECBU réalisés chez des femmes enceintes, dans 12 centres hospitaliers du Nord et du Pas-de-Calais, entre le 15 mars et le 4 juillet 2015. Chacun de ces centres devait recueillir anonymement les dates de naissance et de prélèvements ainsi que les services demandeurs.

b. Identifications et antibiogrammes

L'identification bactérienne ainsi que les antibiogrammes ont été réalisés indépendamment par les laboratoires, selon leur méthodologie habituelle.

L'identification d'*E. coli* a été réalisée pour certains par la spectrométrie de masse, pour d'autres par utilisation de milieux chromogènes spécifiques urinaires, ou par ses caractères biochimiques.

A la date de l'étude, tous les laboratoires utilisaient le Vitek[®] 2 (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) selon les recommandations du CA-SFM 2013 pour la réalisation de l'antibiogramme, avec des cartes urinaires (pour 6 laboratoires) ou standards (pour 6 laboratoires). Les antibiotiques suivants ont été étudiés : amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, céfoxitine, ceftriaxone ou céfotaxime, ceftazidime, ertapénème, imipénème, gentamicine, amikacine, acide nalidixique, ciprofloxacine, fosfomycine et nitrofurantoïne. La présence ou l'absence de BLSE devait également être notifiée.

La sensibilité au mécillinaam a été testée *in vitro* par diffusion en gélose (disques Oxoid, Dardilly, France ou Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France), par les centres participants, selon les recommandations du CA-SFM EUCAST 2015 (30) : sur gélose Mueller-Hinton inoculée par une suspension bactérienne à 0,5 McF et incubée en aérobie pendant 16 à 24h à 35°C +/- 2°C, avec un disque chargé à 10 µg. Le diamètre critique est fixé à 15 mm. S'agissant d'*E. coli*, les colonies situées dans la zone d'inhibition n'ont pas été prises en compte. La souche *E. coli* ATCC 25922 a été utilisée comme contrôle de qualité pour cette analyse (diamètres acceptés : 24 à 30 mm) (30).

Partie 2 : Entérobactéries productrices de BLSE

a. Isolats bactériens inclus

Cette étude est également une étude multicentrique : 3 centres hospitaliers y ont participé (Lille, Valenciennes, Roubaix). Elle inclut des souches non redondantes d'*E. coli* et *K. pneumoniae* productrices de BLSE, isolées consécutivement d'ECBU à bactériurie significative, chez l'homme et la femme, quel que soit le tableau clinique.

Les souches isolées provenaient de prélèvements à visée diagnostique réalisés entre le 1^{er} avril et le 1^{er} novembre 2015. Pour chacune des souches étaient recueillis les services demandeurs, ainsi que les dates de naissance et de prélèvements.

b. Identifications, confirmation de la production de BLSE et antibiogrammes

L'identification bactérienne ainsi que les antibiogrammes ont été réalisés indépendamment par les 3 laboratoires, selon leur méthodologie habituelle.

L'identification d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* a été réalisée par la spectrométrie de masse et/ou par l'utilisation de milieux chromogènes spécifiques urinaires pour *E. coli*.

A la date de l'étude, les 3 laboratoires utilisaient le Vitek[®] 2 (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) selon les recommandations du CA-SFM 2013 pour la réalisation de l'antibiogramme, avec des cartes standards.

Sur les souches incluses, et centralisées pour la réalisation de notre étude, la production d'une BLSE a été confirmée par réalisation de la méthode qualitative phénotypique préconisée par le CA-SFM, à savoir la visualisation d'une image de synergie entre des disques de céfépime, de ceftazidime ou de céfotaxime et un disque contenant de l'acide clavulanique (figure 9), et si nécessaire, confirmation par réalisation d'un test « AmpC+ESBL detection set »[®] (Mast Diagnostic, Amiens, France) (cf. annexe III).

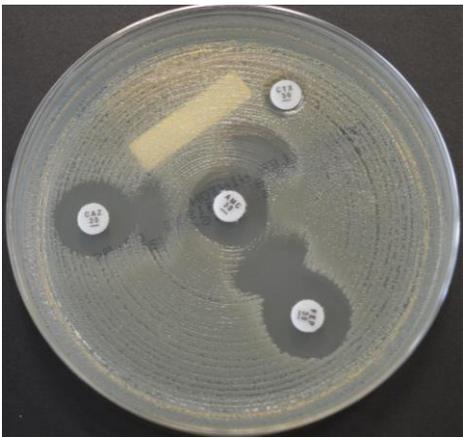
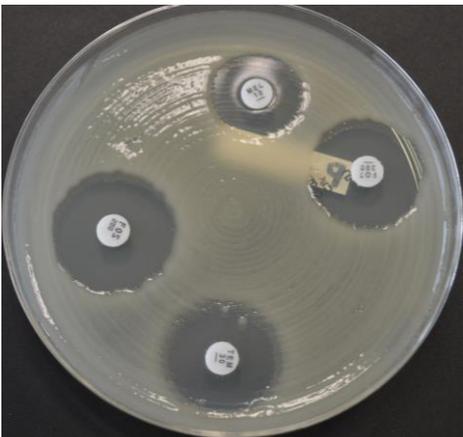
Un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé a été réalisé pour le mécillinam, la témocilline et la fosfomycine, selon les recommandations 2015 du CA-SFM EUCAST : sur gélose Mueller-Hinton inoculée par une suspension bactérienne à 0,5 McF et incubée en aérobiose pendant 16 à 24h à 35°C +/- 2°C, avec un disque chargé à 10 µg pour le mécillinam, 30 µg pour la témocilline et 200 µg pour la fosfomycine. Les disques utilisés étaient produits par la firme Oxoid (Dardilly, France). Cette firme commercialisant des disques contenant de la fosfomycine associée au trométamol, des disques de la firme Bio-Rad (Marnes-la-Coquette, France)

contenant de la fosfomycine seule, tel que recommandé dans le CA-SFM EUCAST 2015, ont également été utilisés (figure 9).

Le diamètre critique est fixé à 15 mm pour le mécillinam et les colonies situées dans la zone d'inhibition ne sont pas prises en compte pour *E. coli* uniquement ; celui de la témocilline est de 20 mm. Pour la fosfomycine, le diamètre critique inférieur est de 13 mm et le diamètre critique supérieur de 16 mm, et les colonies situées dans la zone d'inhibition ne sont pas prises en compte pour les *Enterobacteriaceae*. La souche *E. coli* ATCC 25922 a été utilisée comme contrôle de qualité pour cette analyse (diamètres acceptés : 24 à 30 mm pour le mécillinam ; absence de diamètre critique pour la témocilline et la fosfomycine) (30).

Pour les souches catégorisées résistantes à la témocilline d'après le diamètre d'inhibition lu ou d'après les colonies présentes dans la zone d'inhibition, une détermination précise de la CMI de cette molécule a été réalisée par diffusion en milieu gélosé grâce à une bandelette contenant un gradient prédéfini et continu de plusieurs concentrations d'antibiotique (E-test®, Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) (figure 9). La concentration critique de la témocilline pour les *Enterobacteriaceae* fixée par le CA-SFM EUCAST 2015 est de 8 mg/L. La CMI de la souche *E. coli* ATCC 25922 a également été déterminée à 2 reprises (pas de CMI cible proposée par le CA-SFM EUCAST 2015).

Figure 9 : Méthodes utilisées sur les souches incluses

| Confirmation de production d'une BLSE | Détermination des catégorisations cliniques de la fosfomycine, de la témocilline et du mécillinam | Détermination de la CMI de la témocilline |
|---|---|---|
|  |  |  |

Résultats

Partie 1 : Entérobactéries isolées en cours de grossesse

Notre étude a inclus 235 souches d'*E. coli* isolées d'ECBU dans 12 centres hospitaliers du Nord et du Pas-de-Calais, possédant tous un service de maternité. Chaque centre a inclus en moyenne 20 souches. Les prélèvements positifs provenaient pour 67,2% d'un service de consultation pré-natale, pour 17,0% d'un service de grossesse pathologique et pour 15,3% d'autres services (urgences, autres secteurs d'hospitalisation).

La sensibilité aux différents antibiotiques testés est rapportée dans le tableau 9.

Tableau 9 : Sensibilité aux antibiotiques des différentes souches d'*E. coli* testées

| Antibiotique | Nombre d'isolats testés | Souches résistantes (%) | Souches intermédiaires (%) | Souches sensibles (%) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Amoxicilline-Acide clavulanique | 231 | 13,4 | 11,7 | 74,9 |
| Pipéracilline-Tazobactam | 235 | 4,7 | 1,7 | 93,6 |
| Cefoxitine | 235 | 1,3 | 2,1 | 96,6 |
| Ceftriaxone/Céfotaxime | 224 | 3,1 | 0,0 | 96,9 |
| Ceftazidime | 235 | 0,9 | 0,9 | 98,3 |
| Mécillinam | 235 | 13,6 | - | 86,4 |
| Ertapénème | 235 | 0,0 | 0,0 | 100,0 |
| Imipénème | 196 | 0,0 | 0,0 | 100,0 |
| Gentamicine | 235 | 1,7 | 0,0 | 98,3 |
| Amikacine | 234 | 0,0 | 1,3 | 98,7 |
| Acide nalidixique | 235 | 11,5 | 0,0 | 88,5 |
| Ciprofloxacine | 235 | 3,4 | 1,3 | 95,3 |
| Fosfomycine | 193 | 0,5 | - | 99,5 |
| Nitrofurantoïne | 235 | 1,3 | - | 98,7 |

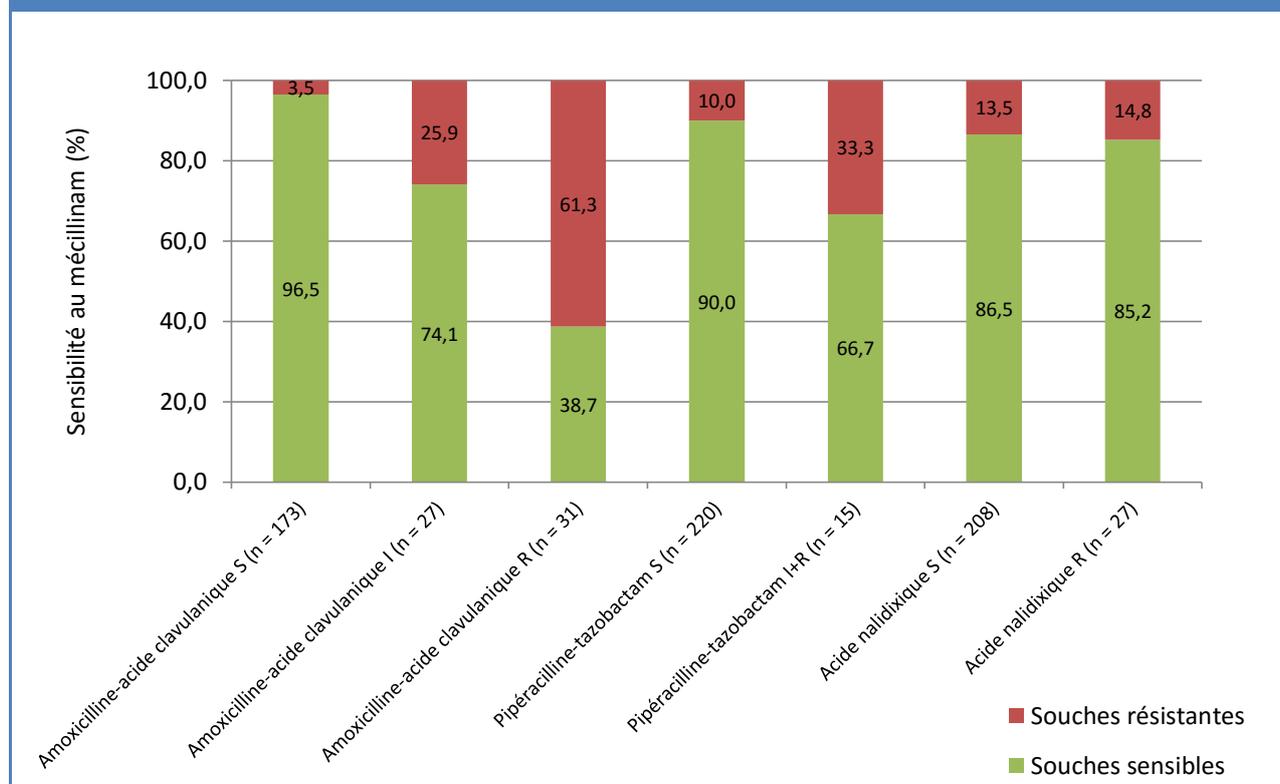
" - " s'il n'existe pas de catégorisation intermédiaire pour cette espèce dans le référentiel utilisé (CA-SFM 2015 pour le mécilinam ; CA-SFM 2013 pour les autres molécules)

Une sensibilité au mécilinam est retrouvée *in vitro* pour 86,4% des isolats testés. Pour les autres molécules, une sensibilité de 74,9% est retrouvée pour l'amoxicilline-acide clavulanique, 93,6% pour la pipéracilline-tazobactam, 96,9% pour la ceftriaxone/céfotaxime, 98,3% pour la ceftazidime, 100,0% pour les carbapénèmes, 98,3% pour la gentamicine et 98,7% pour l'amikacine, 88,5% pour l'acide nalidixique et 95,3% pour la ciprofloxacine, 99,5% pour la fosfomycine trométamol et 98,7% pour la nitrofurantoïne.

Parmi les isolats sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique (n=173), la sensibilité au mécillinam est de 96,5% contre 55,2% pour ceux qui sont intermédiaires ou résistants à l'amoxicilline-acide clavulanique (figure 10) ; soit 74,1% pour ceux catégorisés intermédiaires à l'amoxicilline - acide clavulanique (n=27) et à 38,7% pour ceux catégorisés résistants (n=31) (figure 10). Cette corrélation est retrouvée pour l'association pipéracilline-tazobactam : 90% des souches sensibles à la pipéracilline-tazobactam (n=220) sont sensibles au mécillinam mais 10 des 15 souches intermédiaires ou résistantes sont résistantes au mécillinam.

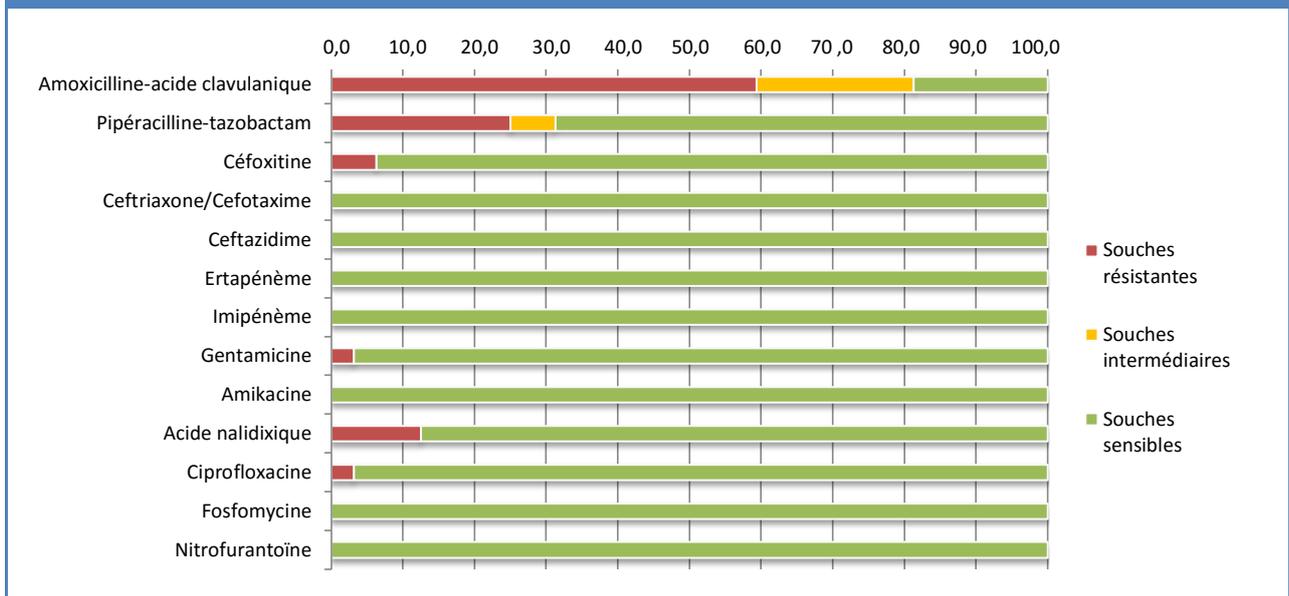
Parmi les isolats testés, 7 sont résistants à la ceftriaxone/céfotaxime, dont 6 par production d'une BLSE et un par hyperproduction de céphalosporinase ; aucune de ces 7 souches n'est résistante au mécillinam. Parmi les isolats ayant acquis au moins un premier niveau de résistance aux fluoroquinolones (résistance à l'acide nalidixique ; n=27), 85,2% conservent une sensibilité au mécillinam, contre 86,5% pour les souches sensibles à l'acide nalidixique (n=208) (figure 10).

Figure 10 : Sensibilité au mécillinam des souches selon leurs catégorisations cliniques à l'amoxicilline-acide clavulanique, à la pipéracilline-tazobactam et à l'acide nalidixique



Parmi les 13,6% de souches résistantes au mécillinam (n=32), la sensibilité aux autres antibiotiques testés est donnée dans la figure 11 ; notamment, 81,3% sont intermédiaires ou résistantes à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

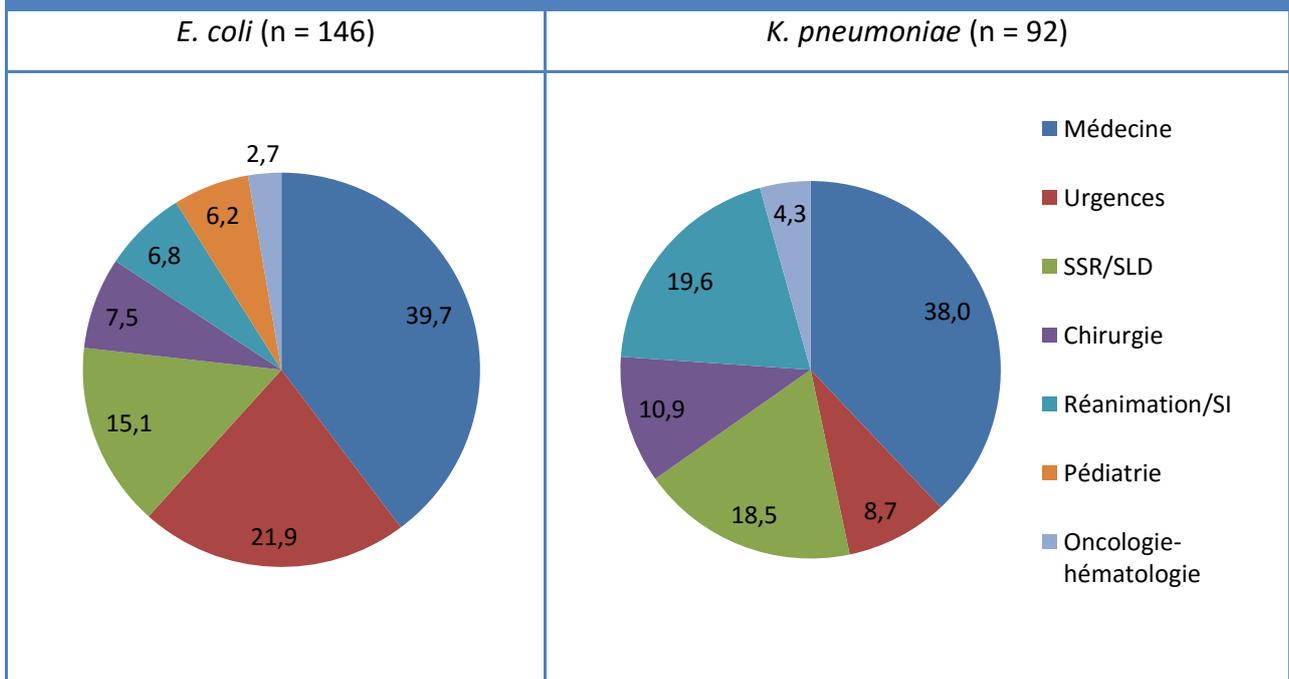
Figure 11 : Catégorisations cliniques des souches résistantes au mé�illinam (n= 32) (%)



Partie 2 : entérobactéries productrices de BLSE

Notre étude a inclus 157 souches d'*E. coli* et 95 souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE isolées d'ECBU dans 3 centres hospitaliers. Les services de soins dans lesquels les prélèvements ont été effectués sont rapportés dans la figure 12.

Figure 12 : Services d'isolement des souches incluses (%)



Par ailleurs, 73,9% des souches d'*E. coli* sont isolées chez des femmes contre 54,7% des souches de *K. pneumoniae*.

Les taux de sensibilité aux antibiotiques déterminés par méthode automatisée, pour les souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* incluses, sont rapportés dans les figures 13 à 16.

On note une résistance de tous les isolats aux aminopénicillines, carboxypénicillines et uréidopénicillines, inhérente à la production d'une BLSE. L'association pénicilline-inhibiteur la plus fréquemment active est l'association pipéracilline-tazobactam, avec un taux de sensibilité bien plus élevé chez *E. coli* (81,5%) que chez *K. pneumoniae* (19,8%). Les taux de résistance aux C3G sont comme attendus très élevés, mais la ceftazidime conserve une activité sur 28,1% des *E. coli* producteurs de BLSE. De même, le céfépime est plus fréquemment actif sur *E. coli* (20,4%) que sur *K. pneumoniae* producteur de BLSE (3,3%). La céfoxitine, molécule de la famille des céphamycines, non hydrolysée par les BLSE conserve une activité sur 78,8% des souches d'*E. coli* productrices de BLSE et 90,3% des souches de *K. pneumoniae*. On notera par ailleurs une sensibilité de toutes les souches aux carbapénèmes, à l'exception d'un isolat de *K. pneumoniae* résistant à l'ertapénème, mais sans production de carbapénémase.

Pour les aminosides, *K. pneumoniae* a un taux de résistance plus élevé qu'*E. coli* à la gentamicine et à la tobramycine. Pour les 2 espèces, l'amikacine reste l'aminoside le plus souvent actif (88,4% de sensibilité pour *E. coli* contre 79,6% pour *K. pneumoniae*).

Le taux de résistance aux fluoroquinolones est, comme attendu sur des isolats porteurs d'un tel mécanisme de résistance, de 67,1% pour l'ofloxacine, 56,8% pour la ciprofloxacine et 56,1% pour la lévofloxacine chez *E. coli*, et de 88,2% pour l'ofloxacine, 79,6% pour la ciprofloxacine et 79,2% pour la lévofloxacine chez *K. pneumoniae*.

Le taux de sensibilité à la nitrofurantoïne est de 91,1% pour *E. coli* contre seulement 43,0% pour *K. pneumoniae*.

Pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole, faisant également partie de l'arsenal thérapeutique proposé pour la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE sensibles, les taux de sensibilité sont de 45,2% pour *E. coli* et 17,2% pour *K. pneumoniae*.

On citera enfin la tigécycline, non pas pour son intérêt thérapeutique dans la prise en charge des infections urinaires, dans lesquelles elle n'a aucune indication, mais pour remarquer son activité conservée sur 98,2% des souches d'*E. coli* productrices de BLSE.

Figure 13 : Sensibilité aux bêta-lactamines des souches d'*E. coli* testées (%)

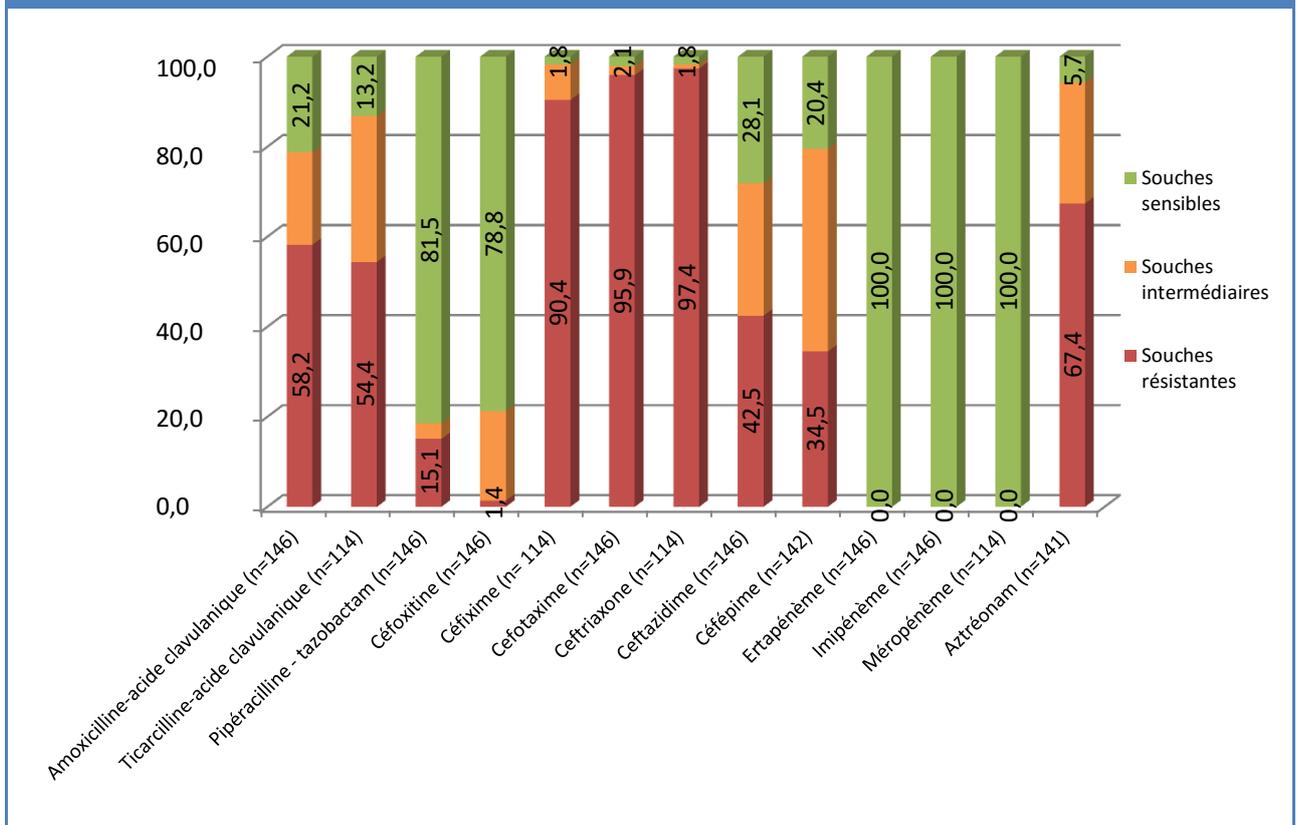


Figure 14 : Sensibilité aux autres familles d'antibiotiques des souches d'*E. coli* testées (%)

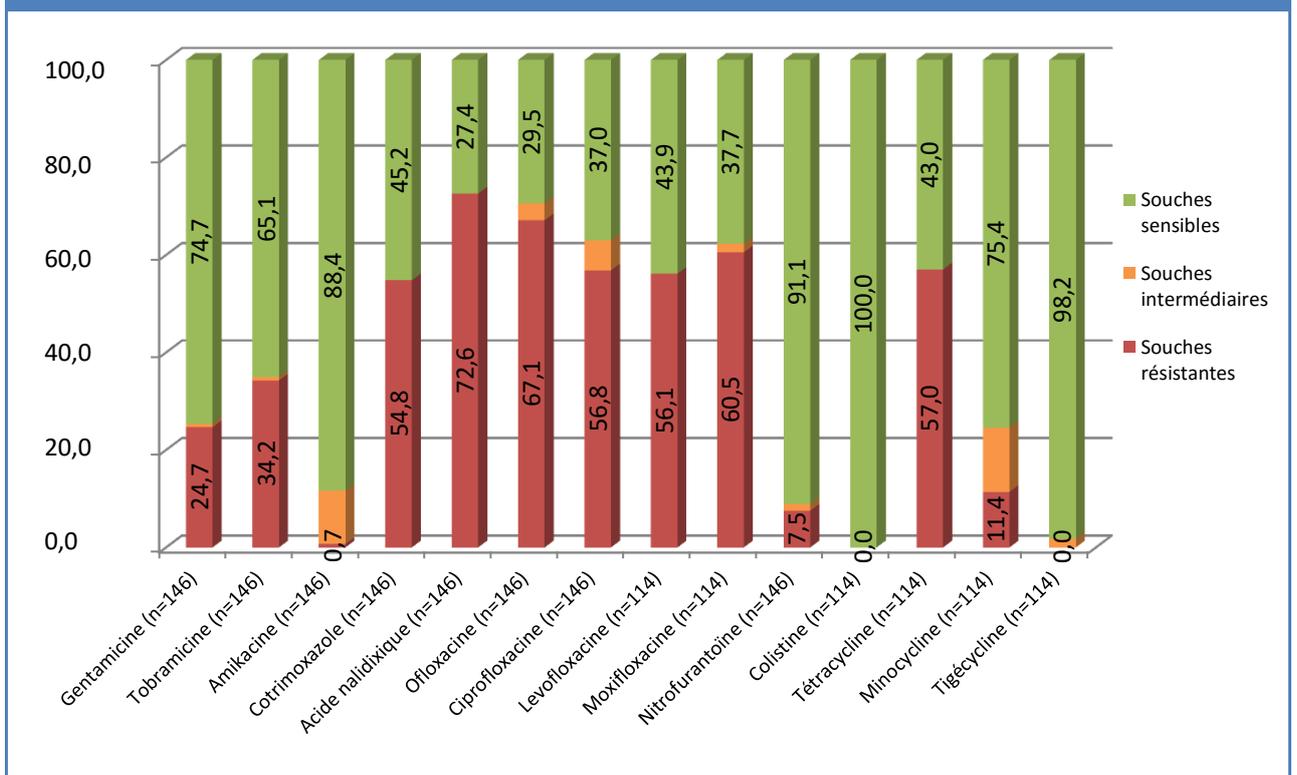


Figure 15 : Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *K. pneumoniae* testées (%)

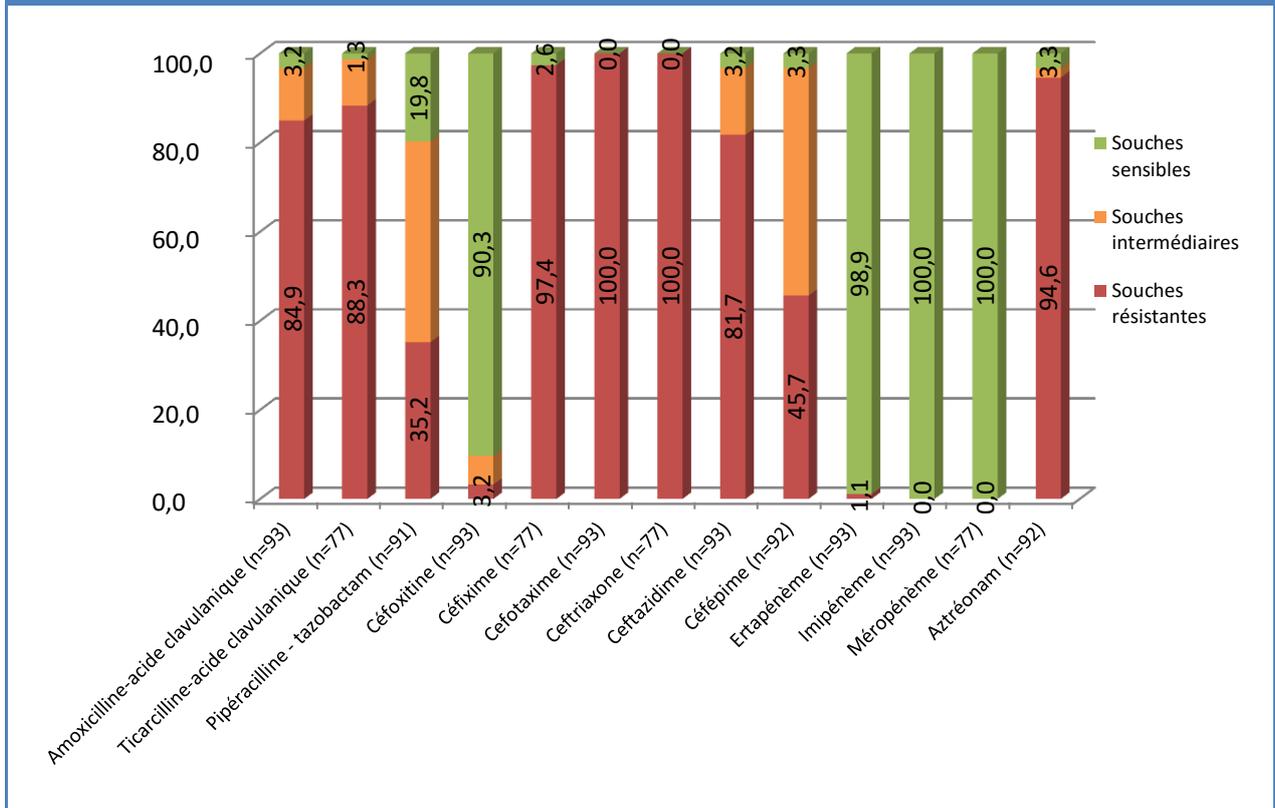
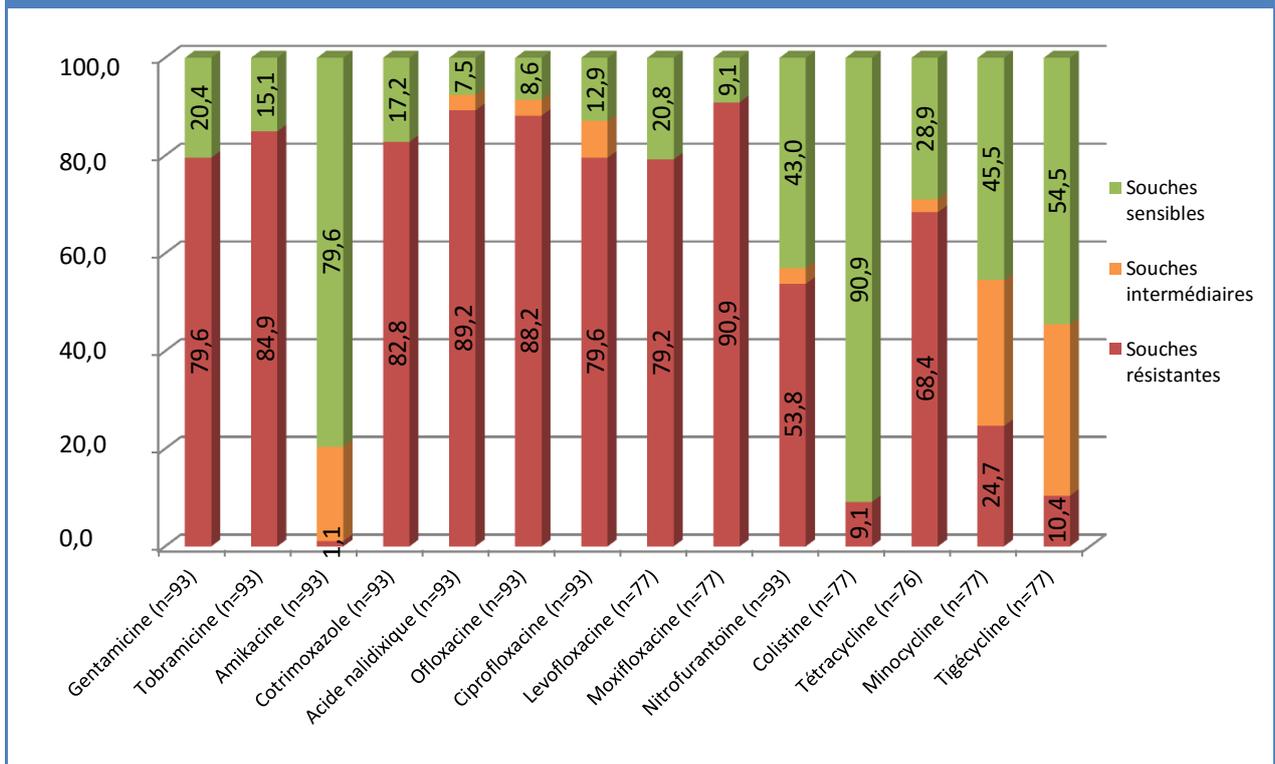


Figure 16 : Sensibilité aux autres familles d'antibiotiques des souches de *K. pneumoniae* testées (%)



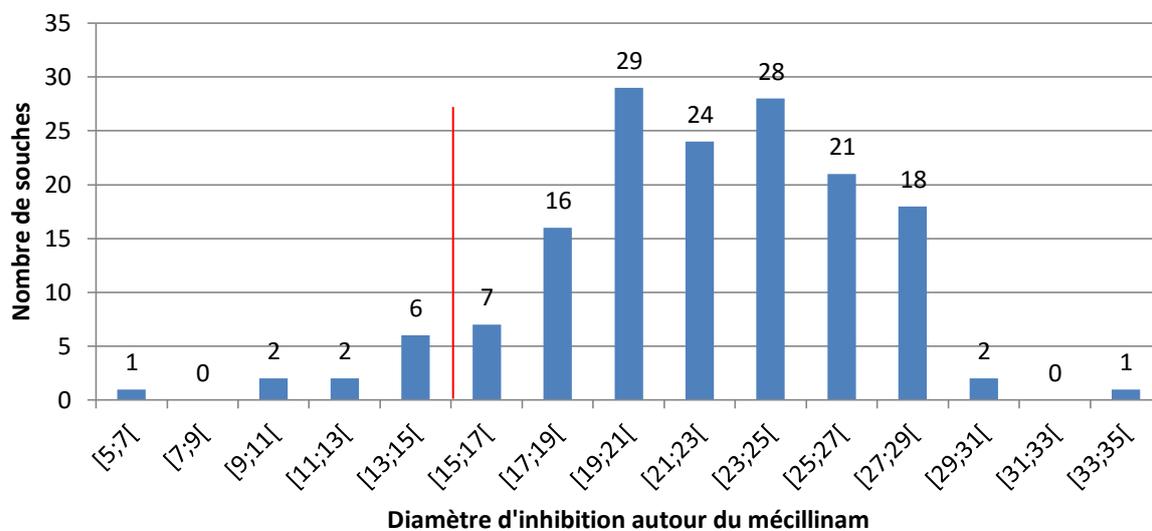
En ce qui concerne les molécules dont l'antibiogramme a été réalisé par diffusion en milieu gélosé, la souche *E. coli* ATCC 25922 a été utilisée comme contrôle de qualité à chaque réalisation d'antibiogramme. Concernant la fosfomycine, pour laquelle aucun diamètre cible n'est fixé par le CA-SFM, la souche a été testée à 15 reprises, et on retrouve une différence de diamètre entre les disques des 2 fournisseurs en moyenne de 2 mm, avec un diamètre moyen mesuré à 32 mm pour les disques Oxoid (valeurs extrêmes : 30-33 mm) contre 34 mm pour les disques Bio-Rad (valeurs extrêmes : 32-35 mm). Pour le mécillinam, les diamètres cibles fixés par le CA-SFM étaient retrouvés pour toutes les réalisations. Pour la témocilline (pas de concentration critique, ni de diamètre fixé par le CA-SFM), 15 mesures ont été effectuées, permettant de catégoriser la souche sensible à 3 reprises (diamètres : 20 ; 20,5 et 22,5 mm) et résistante à 7 reprises (diamètres : 19 mm). Des colonies « squatters » résistantes sont retrouvées pour les 5 autres mesures effectuées, modifiant la catégorisation clinique dans un seul cas (diamètres : 18,5 ; 19 ; 19 ; 19,5 ; 20 mm). Le diamètre moyen est ainsi de 19,5 mm sans les prendre en compte ou de 18,9 mm en les prenant en compte. Une mesure de la CMI a été effectuée à 2 reprises et retrouvée à 12 mg/L.

La fosfomycine a été testée sur les 157 souches d'*E. coli* et les 95 souches de *K. pneumoniae* avec les disques « fosfomycine trométamol » de la firme Oxoid (Dardilly, France) et parmi ces souches, 95 souches d'*E. coli* et 61 souches de *K. pneumoniae* ont également été testées avec les disques « fosfomycine » de Bio-Rad (Marnes-la-Coquette, France). En utilisant les recommandations de lecture du CA-SFM 2015, on retrouve avec les disques Oxoid des taux de sensibilité de 94,9% pour *E. coli*, et de 94,7% pour *K. pneumoniae*. Les diamètres mesurés étaient toujours plus élevés avec les disques Bio-Rad (différence moyenne des diamètres de 2,8 mm pour *E. coli* et 1,6 mm pour *K. pneumoniae*). Les diamètres mesurés pour les souches sensibles étant fréquemment beaucoup plus élevés que le diamètre critique supérieur (en moyenne 32 mm avec les disques Oxoid pour les 149 souches d'*E. coli* catégorisées sensibles), cette différence génère des catégorisations cliniques différentes pour 2 souches d'*E. coli* et 1 souche de *K. pneumoniae* parmi toutes les souches testées.

Parmi les bêta-lactamines nouvellement introduites dans les recommandations, et sur lesquelles porte en grande partie ce travail, la sensibilité au mécillinam est retrouvée à 81,1% pour les 95 souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE et 93,0% pour les 157 souches d'*E. coli* productrices de BLSE. Cette sensibilité plus élevée pour les souches d'*E. coli* est

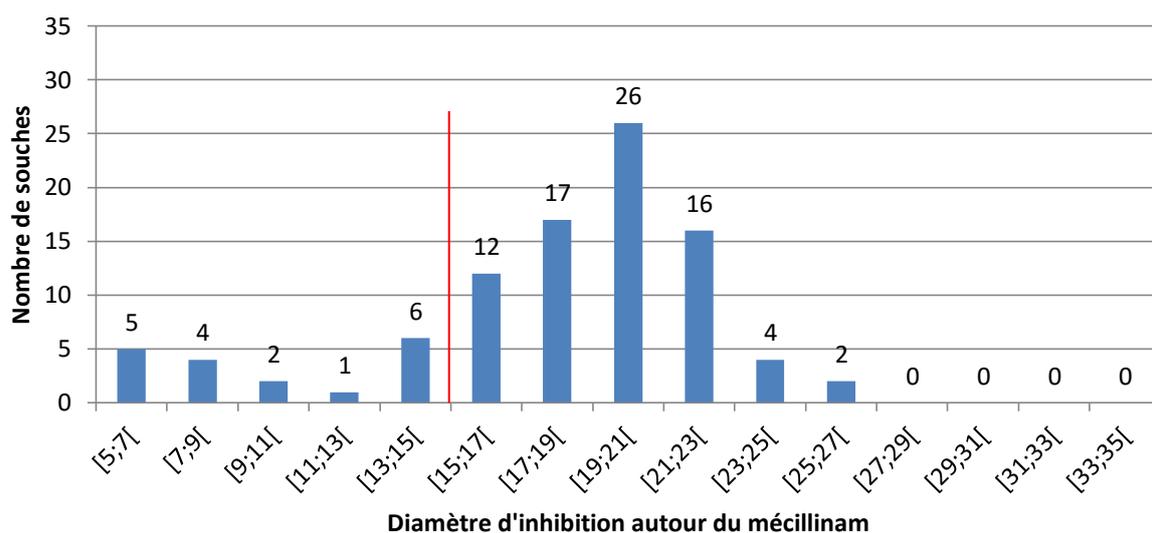
d'autant plus marquée qu'elle s'accompagne volontiers de diamètres d'inhibition plus importants pour cette espèce que pour *K. pneumoniae* (figures 17 et 18).

Figure 17 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de mécillinam pour *E. coli* producteur de BLSE (n= 157)



Le diamètre critique fixé par le CA-SFM EUCAST 2015 est indiqué par la ligne rouge

Figure 18 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de mécillinam pour *K. pneumoniae* producteur de BLSE (n= 95)

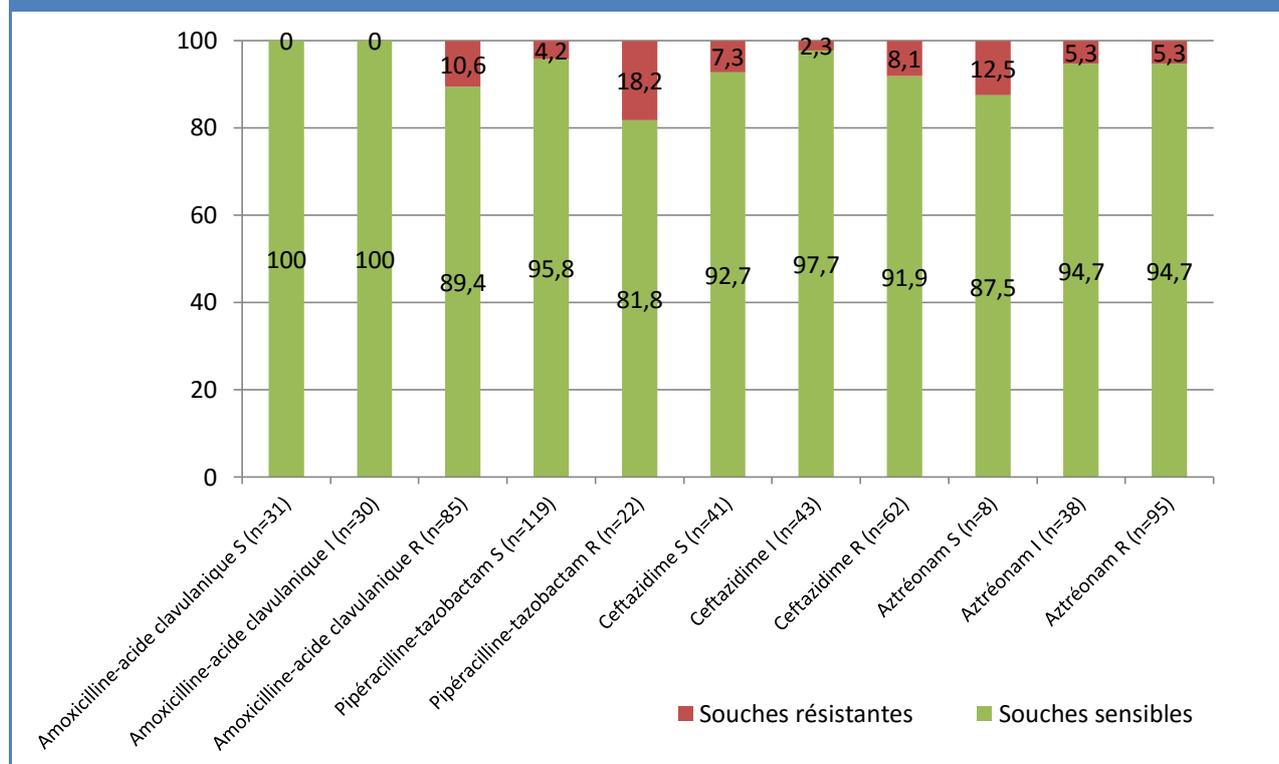


Le diamètre critique fixé par le CA-SFM EUCAST 2015 est indiqué par la ligne rouge

Par ailleurs, les observations réalisées dans la première partie de l'étude sont retrouvées pour ces souches productrices de BLSE. Pour *E. coli*, la sensibilité au mécillinam est de 100 % parmi les souches sensibles et intermédiaires à l'amoxicilline-acide clavulanique (n=61), contre 89,4% pour les souches qui y sont résistantes (n=85). Cette corrélation est retrouvée pour l'association

pipéracilline-tazobactam (95,8% de sensibilité parmi les souches catégorisées sensibles à cette association (n=119) contre 81,8% pour les souches qui y sont catégorisées résistantes (n=22)) mais pas pour la ceftazidime et l'aztréonam (figure 19). De même, la sensibilité aux fluoroquinolones n'est pas corrélée avec celle du mécillinam ; on retrouve un taux de sensibilité pour *E. coli* de 94,4% pour les souches sensibles à la ciprofloxacine (n =54) contre 93,5% pour les souches intermédiaires ou résistantes (n = 92).

Figure 19 : Sensibilité au mécillinam des souches d'*E. coli* productrices de BLSE selon leur sensibilité aux autres bêta-lactamines (%)



En procédant de la sorte sur les souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE, le nombre d'isolats par catégorisation clinique est trop faible pour réaliser de telles observations. La même tendance se dégage cependant avec la catégorisation à la pipéracilline-tazobactam (89,8% de sensibilité parmi 59 souches sensibles ou intermédiaires à la pipéracilline-tazobactam contre 65,6% parmi 32 souches résistantes).

Pour la témocilline, la sensibilité a d'abord été déterminée par l'utilisation de disques, par diffusion en milieu gélosé. Il est remarqué que régulièrement, des colonies « squatters » de la souche sont présentes dans la zone d'inhibition (figure 20). Aucune indication sur ces colonies « squatters » n'étant fournie par le CA-SFM, les diamètres ont été mesurés en prenant en compte ou non ces colonies. Les résultats de ces mesures sont présentés dans le tableau 10.

Pour *E. coli*, parmi les 157 souches testées, ces colonies font passer la catégorisation clinique de ces souches de « sensible » (sur la base du diamètre d'inhibition) à « résistant » pour 23 d'entre elles. Pour *K. pneumoniae*, le même constat est fait pour 9 des 95 souches testées. Les diamètres d'inhibition mesurés pour chacun des isolats, sans prise en compte de ces colonies sont représentés dans les figures 21 et 22.

Figure 20 : Colonies "squatters" dans la zone d'inhibition du disque de témocilline



Tableau 10 : Taux de sensibilité à la témocilline des souches testées (%)

| <i>E. coli</i> producteur de BLSE (n=157) | | <i>K. pneumoniae</i> producteur de BLSE (n=95) | |
|---|---|---|---|
| En prenant en compte les colonies « squatters » | Sans prise en compte des colonies « squatters » | En prenant en compte les colonies « squatters » | Sans prise en compte des colonies « squatters » |
| 46,5 | 61,1 | 57,9 | 67,4 |

Figure 21 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de témocilline pour *E. coli* producteur de BLSE (n= 157)

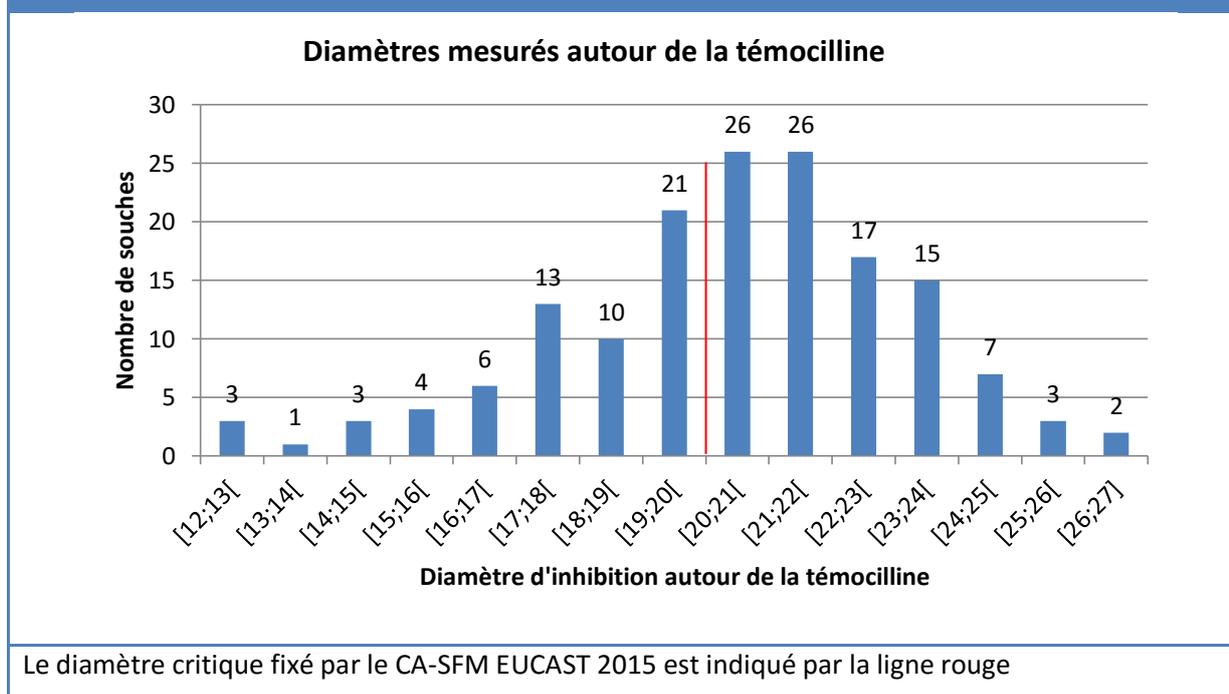
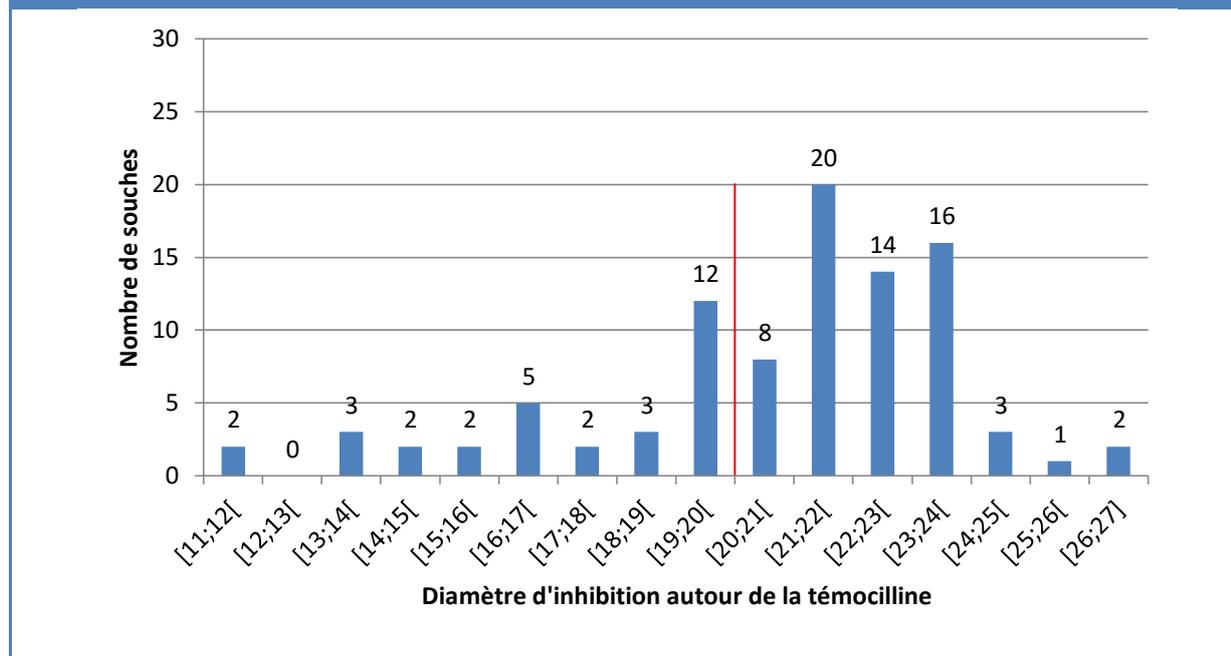


Figure 22 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de témocilline pour *K. pneumoniae* producteur de BLSE (n = 95)

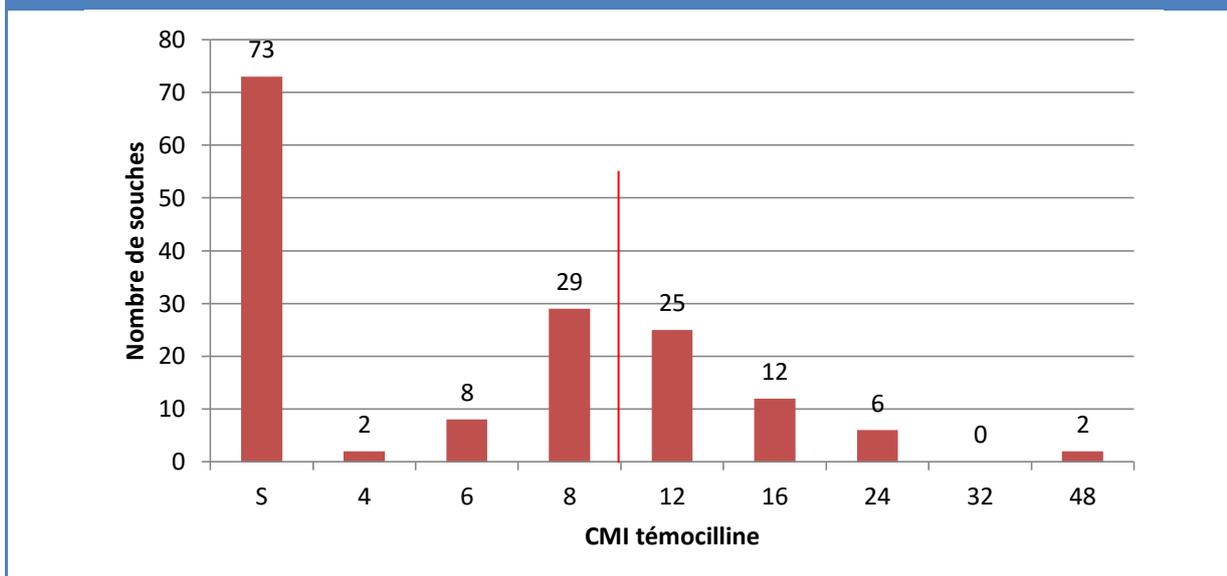


Le diamètre critique fixé par le CA-SFM EUCAST 2015 est indiqué par la ligne rouge

Une détermination de la CMI a ensuite été réalisée pour les souches résistantes sur la base du diamètre d'inhibition ou de ces colonies « squatters » résistantes. En reconsidérant la catégorisation clinique de ces souches sur la base de la CMI mesurée, on obtient une sensibilité globale de 71,3% pour les 157 souches d'*E. coli* productrices de BLSE testées et de 77,9% pour les 95 souches de *K. pneumoniae*. La répartition des CMI mesurées est représentée sur les figures 23 et 24.

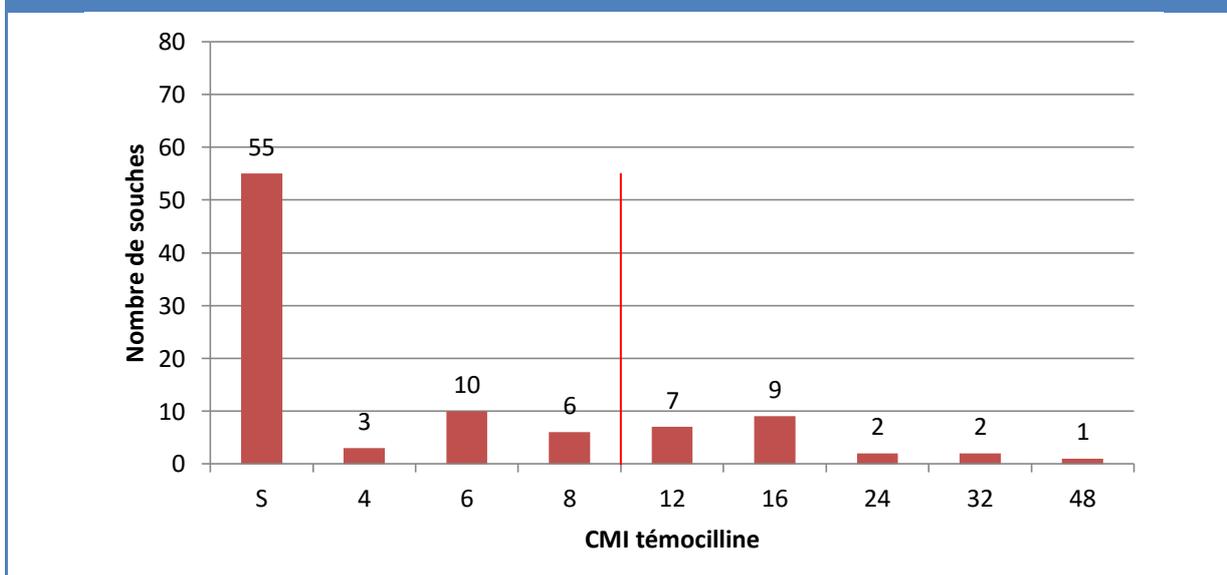
Parmi les 23 souches d'*E. coli* ayant des diamètres d'inhibition supérieurs à 20 mm mais des colonies squatters résistantes, 19 ont une CMI inférieure ou égale à 8 mg/L et 4 ont une CMI à 12 mg/L. Pour les 9 *K. pneumoniae*, 8 ont une CMI inférieure ou égale à 8 mg/L et une souche a une CMI à 12 mg/L.

Figure 23 : Répartition des CMI de la témocilline pour *E. coli* producteur de BLSE (n = 157)



La concentration critique fixée par le CA-SFM EUCAST 2015 est indiquée par la ligne rouge. Les souches appartenant à la catégorie S n'ont pas fait l'objet d'une détermination de la CMI, le diamètre d'inhibition de ces souches étant supérieur à 20 mm.

Figure 24 : Répartition des CMI de la témocilline pour *K. pneumoniae* producteur de BLSE (n= 95)

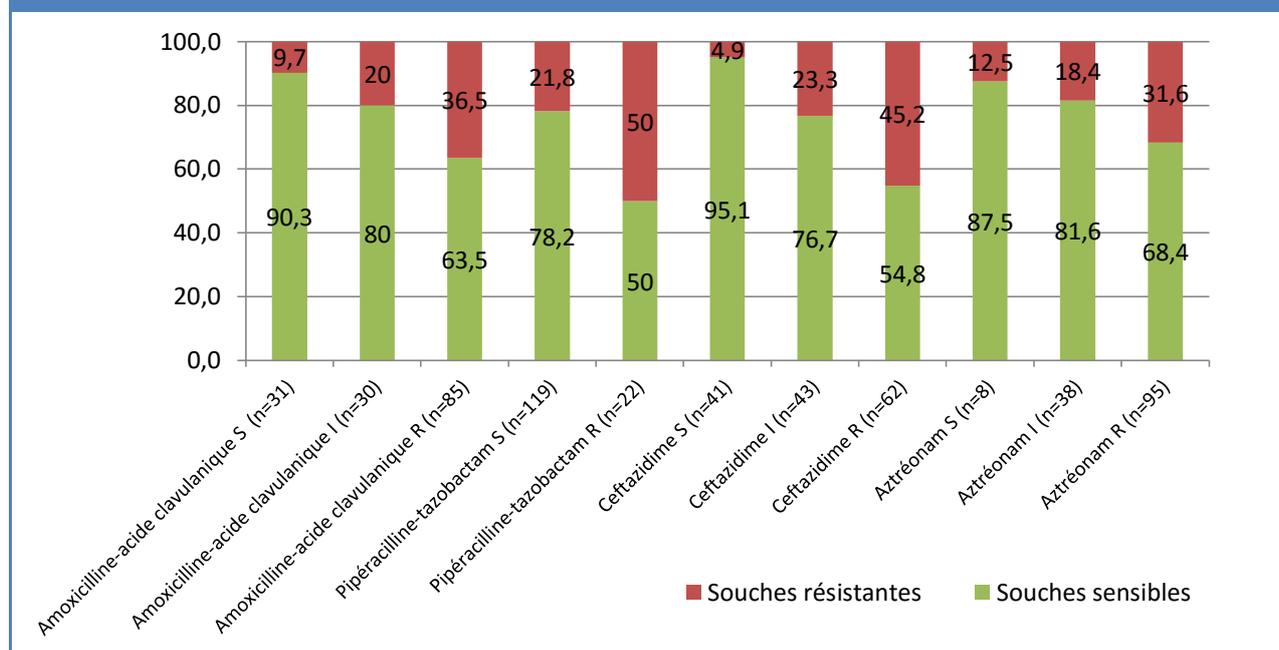


La concentration critique fixée par le CA-SFM EUCAST 2015 est indiquée par la ligne rouge. Les souches appartenant à la catégorie S n'ont pas fait l'objet d'une détermination de la CMI, le diamètre d'inhibition de ces souches étant supérieur à 20 mm.

La sensibilité à la témocilline a ensuite été évaluée en fonction des catégorisations cliniques des autres bêta-lactamines (figures 25 et 26). Pour *E. coli*, on y observe que la sensibilité à la témocilline est clairement corrélée à celle des autres bêta-lactamines (amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, aztréonam). En procédant de façon inverse (figure 27) avec les bêta-lactamines, les aminosides et les fluoroquinolones, on observe pour

E. coli ces mêmes corrélations ; les souches résistantes à la témocilline sont celles qui sont également les plus souvent résistantes aux autres bêta-lactamines (la céfotaxime et la ceftriaxone ne sont pas représentés en raison du peu de souches sensibles), aux aminosides et aux fluoroquinolones.

Figure 25 : Sensibilité à la témocilline des souches d'*E. coli* productrices de BLSE testées selon leur sensibilité aux autres bêta-lactamines (%)



Pour *K. pneumoniae*, le nombre de souches incluses dans chaque catégorie n'est pas toujours suffisant pour être significatif mais la même tendance se dégage (figure 26).

Figure 26 : Sensibilité à la témocilline des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE testées selon leur sensibilité aux autres bêta-lactamines (%)

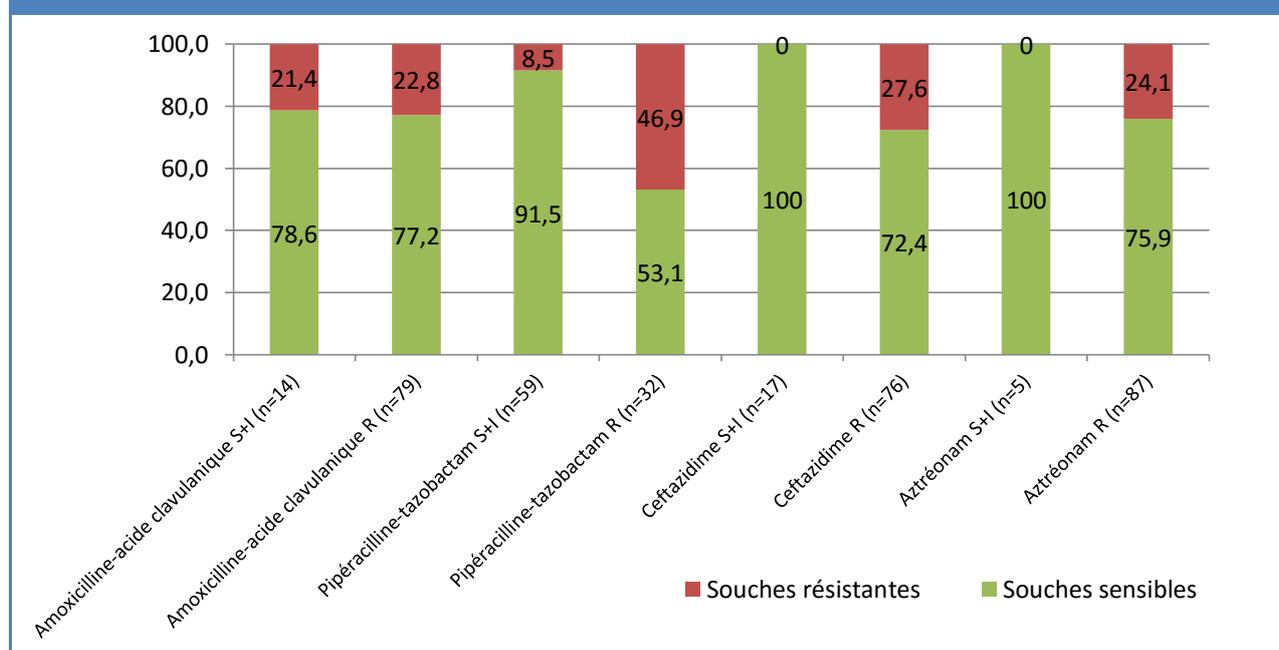
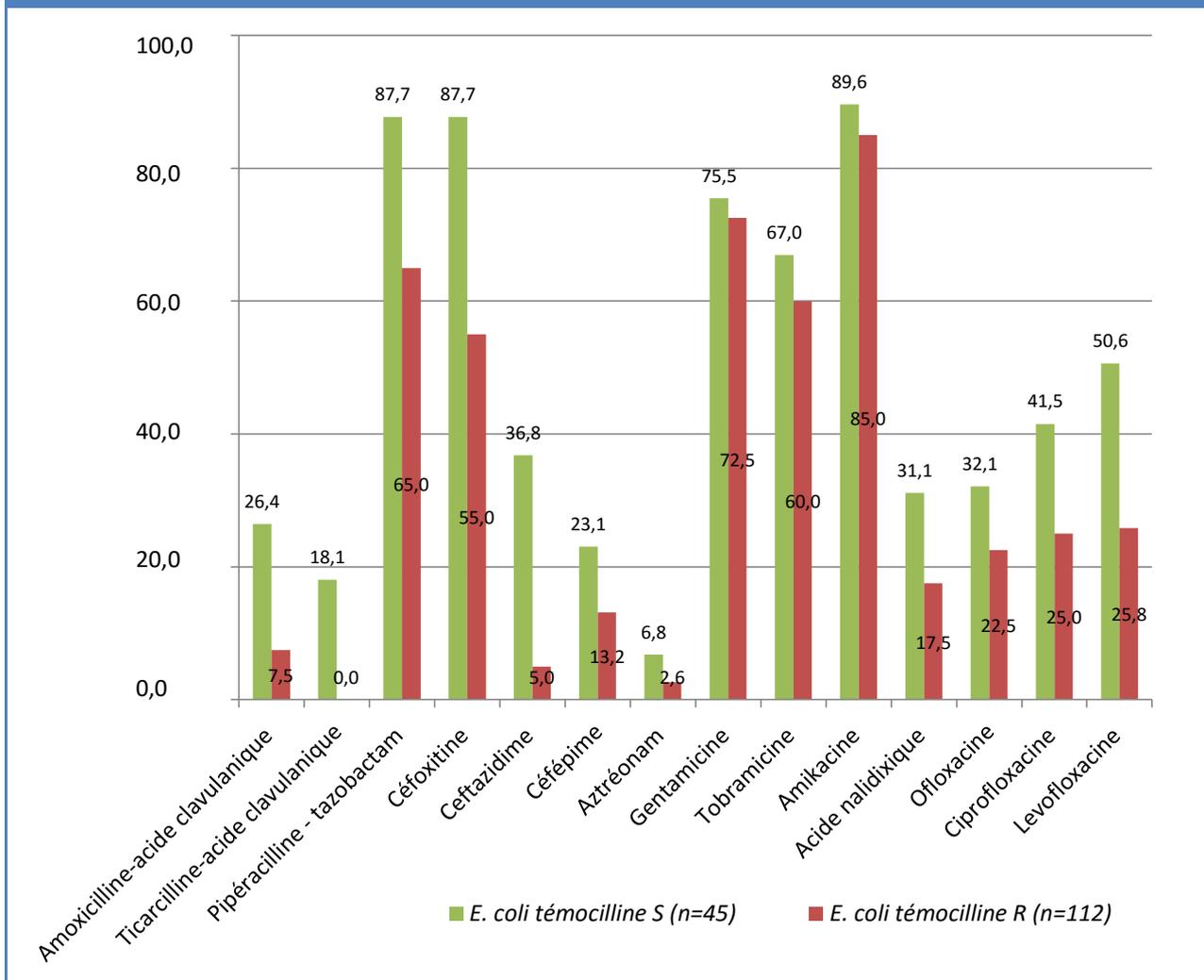


Figure 27: Sensibilité des souches d'*E. coli* à différents antibiotiques selon leur catégorisation clinique à la témocilline (%)



Discussion

Partie 1 : Infections urinaires gravidiques

a. Pivmécillinam

i. Evaluation de la sensibilité *in vitro*

Le mécillinam n'est pas systématiquement testé en routine dans les laboratoires mais notre étude met en évidence, parmi 235 souches d'*E. coli* présentant un taux de sensibilité global au mécillinam de 86,4%, des taux de sensibilité respectifs de 96,5%, 74,1% et 38,7% parmi les souches sensibles, intermédiaires et résistantes à l'association amoxicilline-acide clavulanique. Cette corrélation est retrouvée avec la pipéracilline-tazobactam mais la sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique semble être le meilleur reflet de la sensibilité au mécillinam pour *E. coli*. Cette observation est cohérente avec l'activité hydrolytique qu'exercent les bêta-lactamases sur le mécillinam (50) et avec les observations cliniques faites par Søråas A *et al.* qui retrouvent un odd ratio de 2 pour les échecs de traitement par pivmécillinam sur des souches non productrices de BLSE résistantes à l'ampicilline *versus* des souches sensibles (51). Au contraire, la résistance aux fluoroquinolones dans notre étude est indépendante de la résistance au mécillinam.

ii. Données d'efficacité

Plusieurs études ont déjà mis en évidence une efficacité *in vitro* du mécillinam sur les souches d'*E. coli* isolées d'infections urinaires (52). Parmi environ 30 000 souches d'*E. coli* isolées de prélèvements urinaires chaque année et testées par les laboratoires du réseau REUSSIR, la sensibilité au mécillinam s'élève à 88,5% en 2011, 89,0% en 2012 et 92,8% en 2013 (53). Dans l'étude de Etienne M *et al.*, 87,0% des *E. coli* isolés de cystites aiguës simples entre 2009 et 2011 y sont sensibles (54). Dans l'étude de Bugier S *et al.*, la sensibilité au mécillinam des *E. coli* isolés d'ECBU positifs d'origine communautaire est de 97,4% (55). Dans notre étude incluant des souches d'*E. coli* isolées d'ECBU de femmes enceintes symptomatiques ou non, la sensibilité est de 86,4%.

L'efficacité du mécillinam est également bien documentée sur le plan clinique, y compris sur les souches d'*E. coli* catégorisées résistantes, en raison très probablement de la haute concentration de la molécule atteinte dans les voies urinaires après une prise par voie orale (56). Par ailleurs, malgré une inefficacité *in vitro* sur les bactéries à Gram positif, de nombreux

cas d'éradications cliniques et microbiologiques de *S. saprophyticus* sont décrits, très probablement pour la même raison (56). Selon plusieurs études, l'éradication bactériologique n'est pas bien corrélée avec les résultats de l'antibiogramme (56). Dans une étude prospective multicentrique, Nicolle LE décrit 79% de guérison pour les sujets ayant un ECBU à bactérie sensible, 81% pour ceux ayant une bactérie catégorisée intermédiaire et 88% pour ceux porteurs d'une bactérie résistante (57). Aussi, il est nécessaire de se baser sur les données de l'antibiogramme mais également sur les données cliniques de guérison pour établir des recommandations.

iii. Mécanismes de résistance

Pour expliquer l'épidémiologie de la résistance à la molécule, il sera nécessaire de connaître plus précisément les mécanismes responsables de la résistance, aujourd'hui encore mal élucidés. En 1987 est décrite une mutation dans la région *mre* associée à une résistance au mécillinaam mais délétère pour les bactéries car rendant les bacilles ovoïdes (58). Spratt BG avait également isolé un mutant chez lequel le mécillinaam ne se fixait pas et concluait qu'il ne possédait pas de PLP2 ou une PLP2 qui par ailleurs n'assurait que peu ou pas sa fonction : les bactéries étaient en effet arrondies et leur croissance ralentie à 30°C et inhibée à 42°C (31). Des souches de *P. mirabilis* résistantes à l'imipénème et au mécillinaam ont également été observées suite à une perte d'affinité de la PLP2 et à une diminution de la quantité de PLP1A (19). Plus récemment, Thulin E *et al.* mettent en évidence sur des souches résistantes au mécillinaam provenant d'isolats cliniques une mutation du gène *cysB*, réduisant la production de cystéine et augmentant ainsi la concentration intracellulaire en ppGpp, laquelle rend la PLP2 non essentielle pour la bactérie (59). Ces différents mécanismes de résistance semblent donc impliquer un certain coût à la bactérie en terme de fitness et pourraient expliquer un taux de résistance plus élevé dans notre étude (qui inclut une majorité de souches de colonisation) que dans celle de Bugier S *et al.* qui retrouvent une sensibilité globale à 97,4% : 96,7% dans les cystites simples, 98,9% dans les cystites compliquées, 99,1% dans les pyélonéphrites simples et 100% dans les pyélonéphrites compliquées ; globalement une sensibilité d'autant plus élevée que la pathologie est grave (55). Ce constat est également fait par l'équipe de Zykov IN *et al.* : dans leur étude incluant 105 isolats cliniques d'*E. coli* producteurs de BLSE, les taux de résistance sont plus élevés selon qu'ils sont isolés dans l'urine (17%) *versus* le sang (3%) (60). Un autre mécanisme probable de la résistance est la sensibilité à certaines bêta-lactamases.

Marrs ECL *et al.* rapportent une efficacité *in vitro* de l'ajout d'acide clavulanique au mécillinaam sur de forts *inoculum* d'entérobactéries productrices de NDM-1 (61). Le même constat est fait par d'autres auteurs, qui mettent en évidence une synergie, particulièrement visible à fort *inoculum*, entre le mécillinaam et le clavulanate, sur des *E. coli* producteurs de BLSE en majorité de type CTX-M. (50,62). Par ailleurs, une analyse effectuée par MLST sur 13 souches d'*E. coli* résistantes au mécillinaam isolées au cours d'infections urinaires non compliquées montre une importante diversité génétique de ces souches, suggérant une faible probabilité d'expansion clonale et de diffusion épidémique des souches résistantes (63). Ces différentes études sont en faveur d'un potentiel de sélection de la résistance plus faible que pour d'autres antibiotiques ; la molécule est en effet très utilisée pour le traitement de la cystite aiguë dans les pays nordiques mais, à la différence des autres antibiotiques de l'infection urinaire, aucune résistance significative ne s'y est développée pour *E. coli* (34,64). Par ailleurs, les souches résistantes seraient moins aptes à se multiplier efficacement et à générer des infections, et peu diffusibles dans la population.

A noter que notre étude inclut 6 souches d'*E. coli* productrices de BLSE, et toutes étaient sensibles au mécillinaam.

iv. Impact sur les microbiotes

Concernant l'effet sur les flores, la molécule étant une prodrogue bien absorbée au niveau intestinal, son impact sur le microbiote fécal est faible (32). L'étude de Monsen TJ *et al.* (56) met tout de même en évidence une augmentation de la prévalence des entérocoques après traitement par le pivmécillinaam, en raison de leur résistance intrinsèque à la molécule. Sur le plan des infections digestives à *C. difficile*, un travail de Baines SD *et al.* réalisé sur un modèle *in vitro* d'intestin humain rapporte l'absence de prolifération, de sporulation ou de production de ses toxines (65). De même, l'impact du mécillinaam sur la flore vaginale reste minime (66). Ce dernier point est important, car la richesse en *Lactobacillus spp.* de cette flore joue un rôle dans la prévention des infections urinaires chez la femme.

v. Tolérance et intérêt chez la femme enceinte

D'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), les nombreuses données publiées relatives à son utilisation chez les femmes enceintes rendent l'utilisation du pivmécillinam possible quel que soit le terme de la grossesse. Plusieurs études cliniques et épidémiologiques confirment la sécurité d'utilisation dans les infections urinaires gravidiques : aucun effet tératogène ou foetotoxique n'est décrit parmi de nombreuses données d'utilisation en cours de grossesse, provenant en particulier des pays nordiques, où la molécule est la plus fréquemment utilisée dans les infections urinaires gravidiques ces 30 dernières années, y compris en traitement prolongé (34,67). En 2013, la HAS avait rendu un avis défavorable pour l'utilisation du pivmécillinam dans la stratégie thérapeutique de la cystite aiguë à risque de complication devant l'absence de preuve d'efficacité dans ce type d'infection. Notre étude permet de confirmer *in vitro* les données cliniques d'efficacité sur *E. coli*, bactérie la plus souvent incriminée dans les bactériuries et infections urinaires gravidiques, et met en évidence une sensibilité au mécillinam des souches isolées d'ECBU en cours de grossesse de 86,4%. Chez la femme enceinte, la SPILF recommande un taux de résistance inférieur à 10% pour l'utilisation d'une molécule dans le traitement probabiliste des cystites. Notre étude met en évidence un taux de résistance légèrement supérieur mais inclut une majorité de souches responsables de bactériuries asymptomatiques, souches probablement plus souvent résistantes. Par ailleurs, ses nombreux avantages en termes de tolérance, faible impact sur les microbiotes et innocuité en cours de grossesse permettent de l'envisager systématiquement dans le traitement documenté. La molécule présente également un intérêt certain pour le traitement de la bactériurie asymptomatique de la femme enceinte, après réception des résultats de l'antibiogramme.

Heikkilä A *et al.* (68) ont comparé les propriétés pharmacocinétiques de la molécule chez des femmes enceintes et non enceintes et ont conclu qu'il n'était pas nécessaire d'augmenter les posologies en cours de grossesse, que ce soit par voie orale ou intraveineuse, malgré les quelques modifications observées. Une administration intraveineuse de la molécule pour le traitement des pyélonéphrites aiguës est envisagée par certains auteurs (67).

b. Sensibilité aux autres molécules testées

Pour les autres molécules, il est remarqué que les taux de sensibilité obtenus sont similaires à ceux annoncés par la SPILF dans les infections urinaires communautaires de la femme jeune (hors grossesse), sur lesquels elle s'est basée pour établir ses recommandations dans les infections urinaires gravidiques (tableau 11).

| Tableau 11 : Taux de sensibilité d' <i>E. coli</i> dans notre étude (femmes enceintes) versus les taux indiqués par la SPILF (hors grossesse) (%) | | |
|---|-----------------------|---------------|
| | Notre étude | Données SPILF |
| Fosfomycine-trométamol | 99,5 | 97 |
| Nitrofurantoïne | 98,7 | 98 |
| C3G | 96,9 | 95-96 |
| Fluoroquinolones | 95,3 (ciprofloxacine) | 95-97 |
| Amoxicilline-acide clavulanique | 74,9 | 65-75 |

Un taux de résistance inférieur à 10% étant requis pour proposer une molécule dans le traitement probabiliste de la cystite gravidique, ces taux expliquent pourquoi l'amoxicilline-acide clavulanique ne fait pas partie de ces recommandations. Au contraire, les taux de sensibilité élevés pour la fosfomycine, la nitrofurantoïne ont permis de les positionner dans le traitement probabiliste des cystites gravidiques, d'autant que leur impact sur le microbiote digestif est faible. La ciprofloxacine, également très active n'est recommandée qu'en quatrième intention en raison de son impact sur ce microbiote et du risque de colonisation ou d'infection ultérieure à entérobactérie productrice de BLSE. Les C3G sont également encore très actives dans cette population et restent ainsi indiquées en première intention dans le traitement probabiliste des pyélonéphrites gravidiques sans signe de gravité, et graves (en l'absence de facteur de risque d'infection par entérobactérie productrice de BLSE).

Partie 2 : Infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE

a. Données épidémiologiques

L'isolement des souches dans des prélèvements provenant de tous les services et en particulier des services d'urgences témoigne de la diffusion communautaire des entérobactéries productrices de BLSE, en particulier *E. coli*, avec 9 souches isolées dans des services de pédiatrie. On notera également une part plus importante pour *E. coli* que *K. pneumoniae* dans les services d'urgences et de médecine et au contraire une part plus importante pour *K. pneumoniae* que pour *E. coli* dans les services de réanimation.

b. Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernier recours (2), molécules de choix dans les infections sévères à entérobactéries productrices de BLSE. L'imipénème-cilastatine est préférentiellement utilisée (expérience clinique et données de la littérature plus documentées), et on constate actuellement une augmentation des prescriptions de méropénème devant une meilleure tolérance neurologique. L'ertapénème présente quant à lui l'intérêt de ne pas induire de pression de sélection sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, sur lesquels il n'est pas actif et est ainsi une molécule intéressante pour le traitement empirique d'infections sévères communautaires potentiellement causées par des entérobactéries productrices de BLSE.

Notre étude, comme celles de nombreux autres auteurs, témoigne de la sensibilité préservée à cette famille d'antibiotiques des souches productrices de BLSE, avec 100% de sensibilité à tous les carbapénèmes pour *E. coli* producteur de BLSE, et pour *K. pneumoniae* (à l'exception d'une souche résistante à l'ertapénème) et de l'intérêt de ces molécules dont l'activité *in vivo* a également été largement évaluée.

Après la diffusion internationale des entérobactéries productrices de BLSE, l'apparition de souches résistantes aux carbapénèmes par production de carbapénémases, qui hydrolysent toutes les bêta-lactamines, fait craindre le même scénario. Ainsi, dans la version réactualisée de 2015 du rapport de l'ANSM, il est également précisé que ces antibiotiques sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes. Aussi, les différents acteurs de Santé Publique préconisent de ne réserver leur utilisation qu'à des infections sévères et d'envisager le recours aux alternatives. Dans l'étude de Lepeule R *et al.*, menée en 2011 dans 13 hôpitaux parisiens, l'antibiothérapie utilisant un carbapénème pour le traitement d'infections urinaires

parenchymateuses à *E. coli* producteur de BLSE aurait pu être remplacée chez tous les patients par une alternative, telle qu'une bêta-lactamine associée à un inhibiteur, le céfépime, la céfoxitine selon les données des antibiogrammes (69). L'infection urinaire, en particulier l'infection urinaire simple est une bonne indication pour ces molécules.

c. Pivmécillinam

Dans le contexte actuel d'accélération de la circulation d'entérobactéries multi-résistantes (BLSE et/ou carbapénémases), la molécule est citée par Cassir N *et al.* parmi les vieux antibiotiques à réhabiliter pour le traitement des infections à bactéries à Gram négatif multi-résistantes (70). Sur 106 souches d'*E. coli* productrices de BLSE provenant d'ECBU réalisés entre 2013 et 2015, et testées par Bugier S *et al.*, 85,8% sont sensibles au mécillinam (55); une sensibilité de 91% est retrouvée pour les souches urinaires d'*E. coli* productrices de BLSE analysées par Illes HG *et al.* (71) et de 88% parmi les *E. coli* non sauvages (céphalosporinase hyperproduite, pénicillinase haut niveau et BLSE) de l'étude de Leroy AG *et al.* (72). *In vitro*, Sougakoff W *et al.* ont mis en évidence une sensibilité au mécillinam des souches d'*E. coli* productrices de bêta-lactamases de classe A et C (73). Dans notre étude, les taux de sensibilité sont de 93,0% pour *E. coli* producteur de BLSE et 81,1% pour *K. pneumoniae*. Titelman E *et al.* retrouvaient également un taux de sensibilité plus élevé pour *E. coli* producteur de BLSE (91%), indépendamment du groupe de CTX-M, que pour *K. pneumoniae*, en particulier une sensibilité plus faible sur les souches productrices d'une CTX-M-15 (64%) (49).

Néanmoins, les BLSE ont un effet sur l'activité du mécillinam : la prévalence de la résistance est plus élevée pour les *E. coli* producteurs de BLSE que pour les non producteurs (51). Les résultats du Réseau REUSSIR 2012 confirment ce constat : la distribution des diamètres d'inhibition est différente selon qu'il y ait ou non production d'une BLSE, avec un diamètre modal nettement inférieur pour les souches productrices, qu'il s'agisse d'*E. coli* ou de *K. pneumoniae* (figures 28 et 29) (15). Par ailleurs, les CMI sont plus élevées à fort *inoculum* et réduites en association à l'acide clavulanique (50), et ce profil de sensibilité aux bêta-lactamases est variable selon le type d'enzyme impliqué, avec des CMI plus basses pour les BLSE CTX-M que pour les souches produisant une enzyme de type TEM ou SHV (50).

Figure 28 : Distribution des diamètres d'inhibition du mé�illinam pour des souches d'*E. coli* productrices de BLSE *versus* non productrices (Réseau REUSSIR 2012) (15)

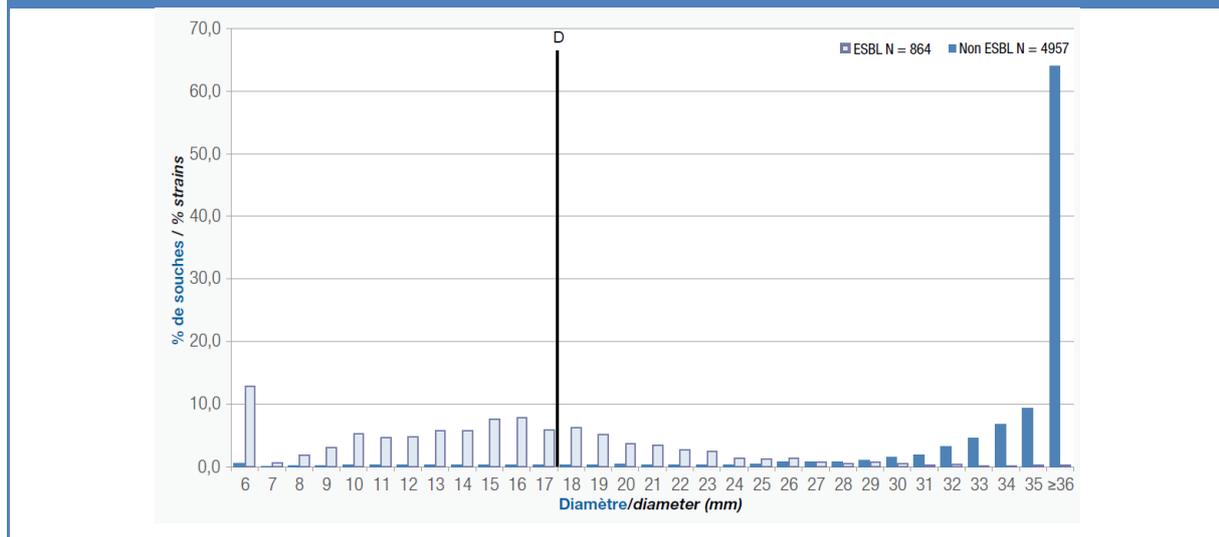
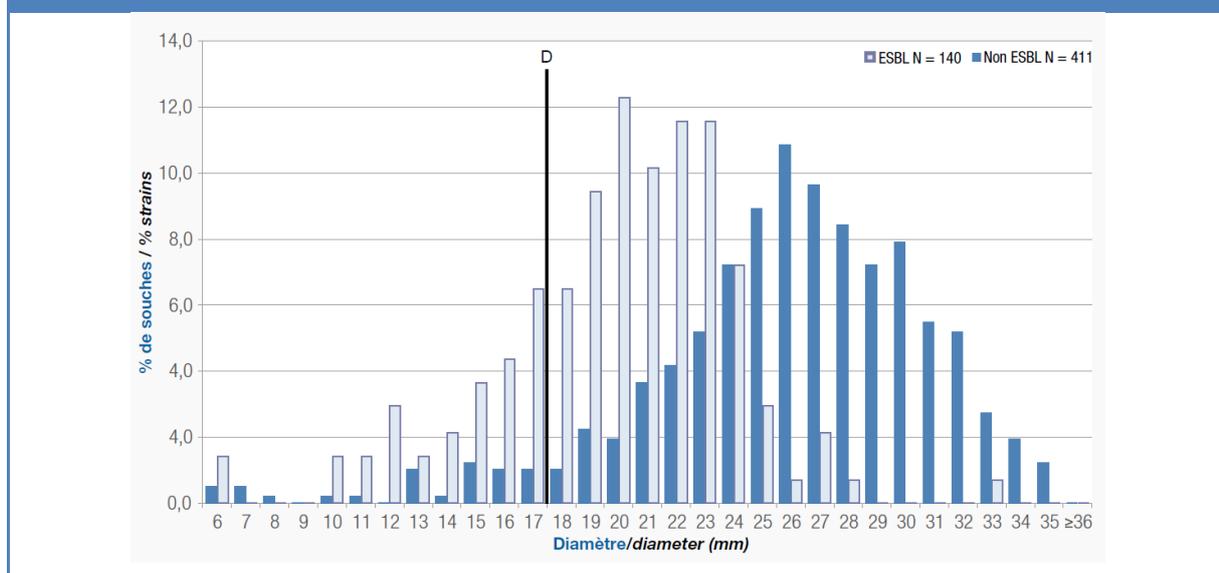


Figure 29 : Distribution des diamètres d'inhibition du mé�illinam pour des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE *versus* non productrices (Réseau REUSSIR 2012) (15)



Sur le plan clinique, une guérison de cystite, sans rechute est décrite chez 8 patients malgré une bactériurie persistante chez 6 d'entre eux (74). Plus récemment, une étude menée sur 39 patients atteints de cystite à *E. coli* ou *K. pneumoniae* producteurs de BLSE met en évidence un taux de guérison bactériologique à 80% pour une posologie de 400 mg, 3 fois par jour (75). Les résultats de Søråas A *et al.* sont plus nuancés avec un taux d'échec de 44% ; taux plus élevé sur des souches productrices de BLSE *versus* non productrices de BLSE pour une même CMI au mé�illinam. Néanmoins cette étude inclut des patients ayant des infections urinaires compliquées et à la posologie de 200 mg, 3 fois par jour. Les échecs seraient liés à un sous-dosage en mé�illinam, particulièrement sur des souches avec une CMI légèrement augmentée

et localisées dans le tractus urinaire supérieur où le mécillinam est moins concentré (51). Un succès est cependant rapporté sur une patiente en rechute d'une pyélonéphrite à *E. coli* producteur de BLSE de type CTX-M après plusieurs échecs d'autres lignes de traitement, par une cure prolongée de pivmécillinam (76). Les inhibiteurs de bêta-lactamase étant décrits comme améliorant l'activité du mécillinam sur les producteurs de BLSE ou d'AmpC, la molécule pourrait être utilisée en association à l'acide clavulanique pour le traitement d'infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE ; *in vitro*, l'acide clavulanique permet en effet d'éviter l'accroissement de CMI observé en présence d'un fort *inoculum* bactérien (77).

Ainsi, la molécule présente un intérêt certain dans le traitement des infections urinaires simples à entérobactéries productrices de BLSE à CMI basse, en raison des fortes concentrations atteintes au niveau urinaire. En cas d'infection plus sévère, il semble nécessaire de n'envisager la molécule qu'au cas par cas, et en adaptant la posologie à la CMI (51).

Actuellement, les auteurs évoquent également une sensibilité des entérobactéries productrices de carbapénémases mais aucune souche de la sorte n'a été incluse dans notre étude. Les données récentes publiées par Marrs ECL *et al.* suggèrent une bonne sensibilité *in vitro* aux entérobactéries productrices de NDM et IMP et une résistance fréquente des souches productrices de KPC ou VIM (61). Mutters NT *et al.* mettent en évidence sur une série de 77 isolats d'*Enterobacteriaceae* résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémase, un taux de sensibilité de 59,7% (30% pour *K. pneumoniae*, 65% pour *E. coli* et *E. aerogenes*, 80% pour *E. cloacae*) (78). Récemment, Aissa N *et al.* décrivent 2 isolats d'*E. coli* résistants au seul imipénème parmi tous les carbapénèmes, *via* des mutations chromosomiques dans la région codant le domaine de liaison aux pénicillines des PLP2. Ils suggèrent que l'utilisation du mécillinam pourrait contribuer à la sélection de telles souches d'*E. coli* résistantes à l'imipénème (79).

d. Témocilline

i. Evaluation de la sensibilité *in vitro*

Un premier point remarquable concernant la méthode de diffusion en milieu gélosé pour déterminer la sensibilité à la témocilline est la catégorisation de la souche d'*E. coli* ATCC 25922 (phénotype sauvage vis-à-vis des bêta-lactamines) qui présente un diamètre d'inhibition ou des colonies « squatters » la catégorisant résistante dans 12 lectures sur 15 et une CMI mesurée à 2 reprises à 12 mg/L. En outre, dans l'étude de Andrews JM *et al.*, cette souche fait partie des isolats faussement catégorisés résistants par la méthode de diffusion en milieu gélosé : les auteurs trouvaient une CMI à 8 mg/L et des diamètres d'inhibition compris entre 16 et 21 mm (80). Maurissen W *et al.*, qui ont analysé 420 mesures indépendantes de souches d'*E. coli* ATCC suggèrent d'utiliser plutôt la souche ATCC 35218 que la souche ATCC 25922 comme contrôle de qualité, car la gamme de diamètres mesurés s'étend de 19 à 28 mm (et les CMI de 2 à 6 mg/L) contre 12 à 25 mm pour l'ATCC 25922 (et les CMI de 3 à 24 mg/L) (81). Avec la méthodologie EUCAST, Vanstone GL *et al.* proposent des diamètres à 20 mm +/-1 mm pour l'ATCC 25922 et 25 mm +/-1 mm pour l'ATCC 35218 (42).

Les conditions de lecture des méthodes de diffusion en milieu gélosé pour déterminer la sensibilité à la molécule sont par ailleurs actuellement un point débattu, pour diverses raisons :

- ✓ La définition des concentrations critiques n'est pas consensuelle. Le CA-SFM propose une concentration critique mais la BSAC proposait, comme le fait actuellement le CA-SFM sur d'autres molécules, telles que l'amoxicilline-acide clavulanique, d'ajuster les concentrations critiques aux situations cliniques. Dans notre étude, les isolats producteurs de BLSE résistants à la témocilline ont régulièrement des CMI ayant seulement une ou 2 dilutions d'écart avec le seuil de 8 mg/L et ainsi, en utilisant une concentration critique à 32 mg/L (2 dilutions d'écart), les taux de sensibilité sont considérablement augmentés (tableau 12). La répartition des diamètres mesurés autour de la témocilline décrit une courbe de Gauss et le seuil de 20 mm se situe presque au centre de cette courbe (figures 21 et 22). En effet, la CMI₉₀ des souches d'*E. coli* est de 16 mg/L.

Tableau 12 : Sensibilité à la témocilline pour différentes concentrations critiques recommandées

| | Espèces sensibles | Espèces résistantes | Taux de sensibilité dans notre étude |
|--|-------------------|---------------------|--|
| CA-SFM EUCAST 2015 (France) (30) | CMI ≤ 8 mg/L | CMI > 8 mg/L | <i>E. coli</i> : 71,3% <i>K. pneumoniae</i> : 77,9% |
| Publication de Fuchs 1985 (38) | CMI ≤ 16 mg/L | CMI ≥ 32 mg/L | <i>E. coli</i> : 94,9% <i>K. pneumoniae</i> : 94,7% |
| BSAC (Royaume-Uni) <u>Infections urinaires non compliquées</u> <u>Infections systémiques</u> | CMI ≤ 32 mg/L | CMI > 32 mg/L | <i>E. coli</i> : 98,7% <i>K. pneumoniae</i> : 98,9% |
| | CMI ≤ 8 mg/L | CMI > 8 mg/L | |
| EUCAST Version 6.0 01/01/2016 | Pas de données | | |

- ✓ La mesure de la CMI sur ces nombreuses souches dont le diamètre est proche du diamètre critique nous a montré qu'il existait une possibilité de catégoriser résistante une souche sensible. Pour les souches dont le diamètre était supérieur ou égal à 20 mm, nous n'avons pas vérifié la catégorisation clinique par mesure de la CMI mais il est également probable que certaines de ces souches soient faussement catégorisées sensibles. Une étude portant sur ce point a été publiée par Andrews JM *et al.* ; en utilisant les breakpoints de la BSAC (diamètres de 20 et 12 mm correspondant respectivement à des concentrations critiques de 8 et 32 mg/L), ils mettent en évidence un taux de faux résistants de 2,2% et de faux sensibles de 2,6% pour la concentration critique urinaire, et de 1,1 et 0,4% pour la concentration critique systémique (80). Selon Vanstone GL *et al.*, 94,8% des souches testées se voient attribuer la bonne catégorisation en utilisant un diamètre de 20 mm pour une concentration critique à 8 mg/L (42). Néanmoins, dans notre étude, le nombre de souches testées ayant un diamètre critique proche de ce seuil de 20 mm est élevé (66 souches d'*E. coli* parmi les 157 testées ont un diamètre lu entre 19 et 21 mm inclus, soit 42,0% des isolats). De par l'absence de corrélation stricte entre le seuil de 20 mm et la concentration critique de 8 mg/L d'une part, et la variabilité inter-opérateur de lecture des diamètres, il sera régulièrement difficile pour le microbiologiste de trancher sur la catégorisation clinique de telles souches. Andrews JM *et al.* avaient fait ce constat sur la souche *E. coli* ATCC 25922 pour laquelle ils retrouvaient des diamètres allant de 16 à 21 mm, c'est-à-dire aléatoirement catégorisée sensible ou résistante avec la concentration critique actuelle (80).

- ✓ Un dernier problème actuellement décrit est la présence de colonies « squatters » dans les zones d'inhibition. Le CA-SFM ne donnant aucune information sur ces colonies, il conviendrait donc actuellement de les prendre en compte. Après repiquage et nouvelle évaluation de la sensibilité, ces colonies demeurent effectivement résistantes à la témocilline. Cependant, parmi les 23 souches d'*E. coli* catégorisées résistantes sur la base de ces colonies « squatters » mais dont le diamètre d'inhibition était supérieur ou égal à 20 mm, seules 4 sont réellement résistantes sur la base d'une mesure de la CMI (mesurée à 12 mg/L). De plus, il semblerait, d'après les 15 mesures effectuées sur la souche ATCC, que ces colonies apparaissent aléatoirement (5 fois sur les 15 déterminations). Dans l'étude de Maurissen W *et al.*, sur 420 mesures indépendantes, ces colonies sont décrites dans 69% des observations pour *E. coli* ATCC 25922 et 51% pour *E. coli* ATCC 35218 autour des disques, mais également des bandelettes permettant la mesure de la CMI (81).

Par ailleurs, il a été mis en évidence que la molécule est peu impactée *in vitro* pour la détermination des CMI par l'effet *inoculum* pour les *Enterobacteriaceae* (82,83). Récemment, Soubirou JF *et al.* mettent en évidence une augmentation de la CMI de 8 à 64 mg/L pour un *inoculum* bactérien passant de 10^3 à 10^7 UFC/mL (84).

Pour conclure sur ce point, il faut signaler que d'autres alternatives ont été développées pour déterminer la CMI : les CMI obtenues avec le système automatisé Vitek®2 (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) semblent être relativement bien corrélées avec les méthodes de référence (dilution en milieu solide ou microdilution en milieu liquide). Le système automatisé BD Phoenix® Automated Microbiology System (Becton Dickinson, Oxford, Royaume-Uni) pourrait quant à lui surestimer les CMI de certaines souches (85,86).

ii. Données d'efficacité sur les entérobactéries multi-résistantes

Les CMI de la témocilline pour les *Enterobacteriaceae* sont généralement retrouvées entre 2 et 32 mg/L avec un mode entre 4 et 8 mg/L, et plus de 90% des souches sont sensibles à 16 mg/L (87). Les CMI₅₀ sont le plus souvent très proches des CMI₉₀, témoignant de la relative uniformité de la sensibilité des espèces bactériennes à la molécule (à l'exception des souches de *S. marcescens* sur lesquelles elle est intrinsèquement moins active) (41). Nous retrouvons dans notre étude des taux de sensibilité respectifs pour *E. coli* et *K. pneumoniae* de 71,3% et 77,9% selon la concentration critique française ; et supérieurs à 98% selon le breakpoint

urinaire de la BSAC. Plusieurs études menées sur des entérobactéries productrices de BLSE retrouvaient des résultats similaires (60). Ainsi, dans les études de Tärnberg M *et al.* (88), de Rodriguez-Villalobos H *et al.* (89), de Livermore DM *et al.* (90) ou de Fournier D *et al.* (47), portant sur *E. coli* producteur de BLSE, les taux de sensibilité sont respectivement de 83%, 81%, 67% et 61% pour un breakpoint à 8 mg/L contre 100%, 99%, > 99% et 99% avec un breakpoint à 32 mg/L. L'étude de Livermore DM *et al.* retrouve par ailleurs une sensibilité de plus de 88% sur différentes espèces d'entérobactéries productrices de BLSE ou d'AmpC à un seuil de 16 mg/L et de 99% à un seuil de 32 mg/L (90).

Si l'activité de la molécule sur les entérobactéries productrices de BLSE et hyperproductrices de céphalosporinase AmpC est depuis longtemps décrite, il apparaît depuis quelques années que malgré cette importante activité, les taux de résistance sont plus élevés sur de telles souches que sur les souches sauvages. Des bas niveaux de résistance ne sont pas rares parmi les producteurs de BLSE (91). Ainsi, l'étude de Seo MR *et al.* met en évidence, sur des souches d'*E. coli* isolées au cours d'infections urinaires communautaires, un taux de résistance de 12,5% pour les souches productrices d'AmpC et de BLSE, contre 2,5% pour les souches ne les produisant pas (92). D'autre part, même si ce constat n'est pas fait par tous les auteurs (93), plusieurs ont montré que le type de BLSE produit semble influencer la catégorisation de la témocilline. Dans l'étude de Rodriguez-Villalobos H *et al.*, incluant des souches d'*E. coli* productrices de BLSE de type TEM, SHV et CTX-M, la majorité des souches résistantes à la témocilline produisent une CTX-M-15 (89). Deux études suédoises sur des souches d'*E. coli* et *K. pneumoniae* productrices de BLSE montrent un taux de résistance de 17% à 24%, plus élevé parmi les souches appartenant au groupe des CTX-M-1 qu'à celui des CTX-M-9. Avec une concentration critique basse à 8 mg/L, Titelman E *et al.* retrouvent un taux de sensibilité de 76% : 94% et 100% respectivement pour *E. coli* et *K. pneumoniae* producteurs de CTX-M-14 (groupe des CTX-M-9), contre 70% et 82% respectivement pour *E. coli* et *K. pneumoniae* producteurs de CTX-M-15 (groupe des CTX-M-1) (49). A la même concentration critique, la sensibilité d'*E. coli* est de 91% parmi les producteurs de CTX-M du groupe 9 contre 78,8% parmi les producteurs de CTX-M du groupe 1 dans l'étude de Tärnberg M *et al.* Une différence significative de sensibilité entre les CTX-M du groupe 9 *versus* les CTX-M du groupe 1 était également observée pour la ceftazidime (94,5% *versus* 8,3%), le céfépime (11% *versus* 3%), l'amoxicilline-acide clavulanique (94,5% *versus* 80,3%), la pipéracilline-tazobactam (96,4% *versus* 81,8%) et l'aztréonam (18,2% *versus* 0%), toujours en faveur du groupe 9 (88). Nous

n'avons pas déterminé dans notre étude le type de BLSE produit mais on remarque, de la même manière, que les souches les plus résistantes au bêta-lactamines (associations pénicilline-inhibiteur, ceftazidime, céfépime, aztréonam) sont également les plus résistantes à la témocilline. De même, nous mettons en évidence une association de la résistance à la témocilline avec la résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones (figure 27). Cette corrélation avait également été mise en évidence dans l'étude de Zykov NI *et al.* (60)

Sur le plan clinique, les données d'efficacité sur les infections à entérobactéries productrices de BLSE sont rares. Une série de cas de sepsis sévères d'origine urinaire ou biliaire et de pneumopathies nosocomiales causés par des souches productrices de BLSE ou hyperproductrices d'AmpC et traités par témocilline a été publiée en 2009. Sur les 6 cas décrits, l'évolution est favorable pour 4 d'entre eux (CMI des souches : 4 ; 6 ; 6 et 12 mg/L) à la dose d'1 gramme par jour (ou 2 grammes pour un patient). Une cinquième patiente a développé un abcès diverticulaire 2 mois après traitement, dont le drainage retrouva les entérobactéries productrices de BLSE. Chez la sixième patiente, atteinte d'un sepsis sévère d'origine biliaire sur fond de cirrhose biliaire primitive et traitée par 1 gramme de témocilline par jour (*K. pneumoniae* ; CMI à 16 mg/L), la bactériémie est réapparue sous traitement après une brève amélioration. La souche alors isolée avait acquis une résistance au mécillinam, à la pipéracilline-tazobactam et la CMI de la témocilline s'était élevée à 32 mg/L. Les auteurs précisent des éléments pouvant expliquer cet échec : la fonction rénale de la patiente nécessitant ce faible dosage initial, s'est améliorée au cours du traitement d'où probablement un sous-dosage, d'autant plus que les concentrations biliaires étaient probablement réduites dans ce contexte cirrhotique. Néanmoins, il existe probablement des mécanismes de résistance communs expliquant l'acquisition simultanée de la résistance à la pipéracilline-tazobactam et au mécillinam (94). Plus récemment, Balakrishnan I *et al.* ont publié une étude rétrospective à propos de 92 infections (42 infections urinaires dont 28 avec une souche produisant une BLSE ou une AmpC dérégulée) traitées par témocilline pendant au moins 3 jours. Les taux de succès cliniques et microbiologiques étaient respectivement de 86% et 84%, et ne différaient pas selon l'expression d'une enzyme de type BLSE ou AmpC dérégulée. Cependant, les réponses étaient de 91% et 92% lorsque la témocilline était administrée à la dose de 2 grammes, 2 fois par jour contre 73% et 63% à des doses inférieures. Cette différence était plus marquée pour les infections à souches productrices de BLSE ou d'AmpC dérégulée (97% et 97% *versus* 67% et 50%) (95). En 2015, Soubirou J.F *et al.* mettent en évidence, dans un modèle murin de

pyélonéphrite, une activité aussi importante de la témocilline que de l'imipénème, en terme de réduction de l'*inoculum* bactérien rénal, sur une souche d'*E. coli* possédant un plasmide porteur du gène *bla*_{CTX-M-15}. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence pour cette réduction de l'*inoculum* entre cette souche et la souche d'origine ne portant pas ce plasmide (84).

Notre étude n'inclut pas de souche produisant de carbapénémase mais différentes études évaluent l'activité de la molécule sur de telles souches : la molécule est active *in vitro* sur la moitié des souches productrices de KPC avec une concentration critique à 8 mg/L et sur 93,4% de ces souches à un seuil de 32 mg/L, mais n'est active sur aucune des souches productrices de métalloenzymes (VIM, IMP, NDM) ou d'OXA-48 (à une concentration critique de 8 mg/L) (96). De même, Livermore DM *et al.* ont montré que l'acquisition d'une carbapénémase de type KPC ne modifiait la CMI de la témocilline que d'une dilution alors que les enzymes de type NDM ou OXA-48 avaient un effet beaucoup plus significatif sur la CMI (97). Globalement, la témocilline a une activité très faible sur les souches productrices de carbapénémases et, au contraire des souches productrices de BLSE résistantes à la témocilline, toujours un très haut niveau de résistance pour les OXA-48. Cette résistance à haut niveau est par ailleurs utilisée comme marqueur phénotypique de la présence d'une OXA-48, carbapénémase la plus fréquemment isolée en France, dans les algorithmes de caractérisation des carbapénémases : la valeur prédictive négative de ce test sur la présence d'une OXA-48 est très élevée, mais l'association à d'autres méthodes est nécessaire pour améliorer la valeur prédictive positive (par exemple, *Enterobacter spp.* surexprimant sa céphalosporinase naturelle peut donner des faux positifs). *In vivo* cependant, il n'y a aucune preuve clinique de l'activité sur les souches productrices de KPC (96,98). Concernant les autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes, notre étude inclut une souche de *K. pneumoniae* résistante à l'ertapénème sans production de carbapénémase ; cette souche était résistante à la témocilline avec une CMI à 32 mg/L. Cette observation est cohérente avec les études de Livermore DM *et al.* qui retrouvaient des CMI allant de 16 à 64 mg/L parmi des isolats d'*Enterobacteriaceae* résistants aux carbapénèmes par un mécanisme associant une BLSE ou une AmpC et une imperméabilité (90,97). Dans l'étude de Mutters NT *et al.* incluant de telles souches d'*Enterobacteriaceae*, le taux de sensibilité, à un seuil de 8 mg/L, n'est que de 15,6% (20% pour *K. pneumoniae* et 10% pour *E. coli*) (78).

iii. Mécanismes de résistance

Dans l'étude de Woodford N *et al.* incluant des souches d'entérobactéries de sensibilité inhabituelle envoyées en laboratoires de référence (45% de souches productrices de carbapénémases), des hauts niveaux de résistance à la témocilline (CMI \geq 128 mg/L) sont présents pour 90,7% des souches productrices d'OXA-48 contre 11,8% des souches non productrices d'OXA-48 et 3,8% des souches ne possédant ni OXA-48 ni métallo-carbapénémase (96). Il semble ainsi évident d'impliquer ces enzymes dans la résistance de haut niveau à la témocilline. Les carbapénémases ne sont pas les seuls mécanismes responsables d'une résistance à haut niveau à la témocilline : Huang TD *et al.* l'ont également décrite chez des souches ne produisant aucune carbapénémase (CMI > 128 mg/L) (98).

Par ailleurs, bien qu'exprimant des niveaux de résistance plus faibles à la témocilline, certaines souches productrices de BLSE résistent également à la molécule. Cette résistance semble avoir un lien avec le type de BLSE produit : dans les études citées précédemment incluant des souches d'*E. coli* productrices de différents types de BLSE, la majorité des souches résistantes à la témocilline produisent une CTX-M du groupe 1 (en particulier CTX-M-15). Néanmoins, d'autres souches produisant des BLSE, y compris des CTX-M-15, sont catégorisées sensibles à la témocilline, suggérant l'existence de mécanismes de résistance additionnels, tels que des modifications des porines (89) ou des mécanismes d'efflux (93). D'autres études sont nécessaires pour explorer ces mécanismes de résistance.

En Belgique, où la témocilline est disponible et utilisée depuis les années 1980, il est remarqué une stabilité préservée des distributions des CMI parmi les entérobactéries, au moins ces six dernières années, et ce malgré l'émergence et la diffusion des BLSE. D'autre part, l'apparition de mutants résistants sous traitement est rare. La fréquence de mutations de souches cliniques exposées à une concentration de 1 à 2 fois leur CMI de témocilline a été estimée à 10^{-10} environ pour *K. pneumoniae* et *E. coli*. De plus, il n'a pas été observé de résistance croisée, notamment avec les C3G, ni, au contraire des céphalosporines, de sélection de mutants déréprimés chez les espèces productrices d'une AmpC inductible (car n'étant pas hydrolysée par cette enzyme) (41,83,84,87).

iv. Impact sur les microbiotes

Etant une molécule à spectre étroit, en particulier inactive sur les bactéries anaérobies, l'impact de la molécule sur la flore digestive (sélection de bactéries résistantes ou de *C. difficile*) est décrit, dans d'anciennes études, comme négligeable (87). Il se résume à une diminution de la population des entérobactéries au profit des entérocoques et des levures, sans apparition d'entérobactéries résistantes à la témocilline au cours du traitement, et avec une reconstitution de la flore dans les 10 à 15 jours après l'arrêt du traitement (41). Dans l'étude de Balakrishnan I *et al.*, un épisode de diarrhée à *C. difficile* pourrait être attribué au traitement par témocilline (traitement d'une semaine par témocilline précédé de 3 doses d'amoxicilline-acide clavulanique) (95). Si, en 2013, l'ANSM incluait la témocilline dans la catégorie « antibiotiques de dernier recours vis-à-vis des bactéries à Gram négatif », dans sa révision 2015, elle précise notre manque de recul pour juger de la pression de sélection qu'exerce la molécule sur les flores. Compte tenu de la classe pharmacologique à laquelle appartient cet antibiotique, elle préfère ne pas écarter ce risque et inclut la molécule dans la catégorie « antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes », en précisant toutefois que ce classement est plutôt en lien avec la problématique actuelle d'une dose optimale non établie.

v. Intérêt dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE

La témocilline est actuellement uniquement proposée dans le traitement documenté des pyélonéphrites (y compris pyélonéphrites à risque de complication ou graves) à entérobactéries productrices de BLSE sensibles.

Le problème actuel posé par cette molécule est plutôt un problème de détermination de la posologie optimale : l'étude de Balakrishnan I *et al.* met ce point en évidence, particulièrement pour les souches productrices de BLSE, et montre l'importance d'une posologie adéquate dans ces infections (95). Le RCP de la molécule préconise une posologie journalière chez l'adulte de 2 grammes par jour en 2 administrations, voire 4 grammes en cas d'infections sévères mais la SPILF recommande, dans les pyélonéphrites aiguës simples sans signe de gravité une posologie minimale de 4 grammes par jour, plaidant un risque d'échec clinique et microbiologique en cas d'utilisation de posologies plus faibles. Le CA-SFM EUCAST, dans sa révision 2016 précise également cette posologie minimale.

Ces positions sont en partie basées sur des études pharmacocinétiques : comme pour la plupart des bêta-lactamines, l'objectif en terme de relation PK/PD est d'assurer le maintien d'une concentration de la forme libre supérieure à la CMI pendant au moins 30 à 40% de l'intervalle de temps entre 2 doses. Grâce à des simulations de Monte-Carlo, De Jongh R *et al.* ont montré qu'à une posologie de 4 grammes en 2 administrations par jour, ces objectifs PK/PD étaient atteints avec une probabilité de 95% pour une CMI légèrement supérieure à 8 mg/L (à 4 mg/L pour 2 grammes par 24h et 16 mg/L pour 2 grammes toutes les 8h) (99). Dans l'étude de Balakrishnan I *et al.*, cette posologie montre un avantage sur des posologies plus faibles, y compris dans les infections urinaires (avec les seuils de la BSAC pour la catégorisation des souches) (95). La molécule restant stable plusieurs jours en solution aqueuse, elle peut aussi être administrée en perfusion continue : De Jongh R *et al.* ont étudié ce mode d'administration (4 grammes par 24h après une dose de charge de 2 grammes) chez des patients de réanimation atteints de pneumonie nosocomiale à bactérie sensible et ont montré qu'il permettait d'atteindre une concentration stable en molécule libre supérieure à 16 mg/L, valeur qui pourrait donc être utilisée comme breakpoint, un effet bactériostatique étant suffisant *in vivo* chez des patients immunocompétents. Ils suggèrent cependant pour cette posologie un breakpoint à 8 mg/L pour prendre en compte les variations inter-individuelles des taux sériques, à moins d'augmenter les doses journalières ou la fréquence d'administration (99). En 2015, grâce à ces données et à une évaluation PK/PD sur modèle murin, Soubirou JF *et al.* proposent une concentration critique de 16 mg/L pour les infections urinaires, pour une posologie de 2 grammes toutes les 12h ; une concentration critique à 32 mg/L nécessiterait quant à elle des posologies supérieures (84). Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les études : des posologies allant jusqu'à 8 grammes par jour ont été administrées à des volontaires sains sans effet secondaire majeur (1,39) ; il pourrait ainsi être envisageable d'augmenter les doses et les breakpoints (87). Ainsi, dans des infections plus sévères, les posologies pourraient s'élever à 6 grammes par jour, permettant d'atteindre un temps au-delà de la CMI de 40% pour une CMI à 32 mg/L et de 80% pour une CMI à 16 mg/L (100).

e. Sensibilité et intérêt des autres molécules testées sur les entérobactéries productrices de BLSE.

i. Autres bêta-lactamines

Céfoxitine

La céfoxitine est une molécule parentérale de la famille des céphamycines, non hydrolysée par les BLSE, et l'activité *in vitro* de cette molécule sur les souches productrices de BLSE ne fait aucun doute. Les taux de sensibilité retrouvés dans notre étude sont effectivement élevés ; 90,3% pour *K. pneumoniae* et 78,8% pour *E. coli* (et 19,8 % des souches catégorisées intermédiaires). De même, en 2013, le Réseau des microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais retrouvait parmi 157 souches d'*E. coli* productrices de BLSE isolées d'hémocultures, un taux de sensibilité à cette molécule de 79,7% (15). Il existe peu de données *in vivo* ; sur un modèle murin de pyélonéphrite à *E. coli* producteur de CTX-M-15, la molécule était aussi active que l'imipénème ou l'ertapénème, pas moins active que sur une souche non productrice de BLSE, et n'entraînait pas l'acquisition de mutant résistant (avec cependant dans cette étude un traitement de courte durée et un *inoculum in vivo* peu élevé) (101). Néanmoins, un risque de résistance par imperméabilité, responsable d'échec clinique ayant été décrit très tôt chez certaines entérobactéries productrices de BLSE, en particulier *K. pneumoniae* (102), elle n'est validée, dans le cadre des infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE, que pour l'antibiothérapie documentée des pyélonéphrites aiguës à *E. coli* producteur de BLSE qui y reste sensible.

Associations pénicillines-inhibiteurs bêta-lactamases

L'acide clavulanique ayant un rôle d'inhibiteur sur les BLSE, l'amoxicilline-acide clavulanique est à considérer dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE qui y restent sensibles. Dans notre étude, en se basant sur les recommandations 2013 du CA-SFM, 21,2% des isolats d'*E. coli* et 3,2% des isolats de *K. pneumoniae* y sont sensibles. Les concentrations critiques de l'amoxicilline-acide clavulanique ont été modifiées en 2014. Antérieurement fixées par le CA-SFM à 4 et 8 mg/L (respectivement pour la concentration critique inférieure et la concentration critique supérieure), elles sont maintenant modulées en fonction du contexte clinique. Ainsi, la concentration critique est actuellement de 32 mg/L dans les cystites et 8 mg/L dans les autres infections. Cette modification supprime la catégorisation intermédiaire et pourrait augmenter le nombre de souches catégorisées sensibles, en particulier dans les cystites, permettant ainsi de rediscuter ultérieurement de son

positionnement dans le traitement probabiliste des cystites. Le tazobactam est également actif sur les BLSE et l'association pipéracilline-tazobactam est la plus fréquemment active sur les entérobactéries productrices de BLSE : dans notre étude, le taux de sensibilité s'élève à 81,5% pour *E. coli* et 19,8% pour *K. pneumoniae* (45,0% catégorisés intermédiaires) ; sur les souches d'*E. coli* productrices de BLSE isolées d'hémocultures, il était de 76,5% en 2013 (Réseau des microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais (15)).

Actuellement, ces molécules sont donc recommandées en troisième intention dans le traitement documenté des pyélonéphrites à entérobactéries productrices de BLSE (ainsi que dans le traitement documenté des cystites). *In vivo*, l'association amoxicilline-acide clavulanique a été utilisée dans une série de 37 cas de cystites à *E. coli* producteurs de BLSE avec un taux de guérison de 84% pour les isolats sensibles et 56% pour les isolats intermédiaires ou résistants (103). La méta-analyse de Rodríguez-Baño J *et al.*, met en évidence une non-infériorité de ces molécules par rapport aux carbapénèmes pour le traitement de bactériémies d'origine biliaire ou urinaire à *E. coli* producteur de BLSE sensible. Néanmoins, au vu des résultats, montrant un pronostic meilleur pour les patients traités par une association dont la CMI était basse, la SPILF recommande de compléter la documentation microbiologique de ces souches par une détermination de la CMI pour le traitement des pyélonéphrites ; ces deux associations ne seront alors utilisables que si la CMI est inférieure ou égale à 8 mg/L (104).

Céphalosporines et monobactames

Depuis 2011, le CA-SFM recommande de ne plus modifier les catégorisations cliniques aux C3G et à l'aztréonam des entérobactéries productrices de BLSE. En cas d'utilisation d'une C3G parentérale pour le traitement d'une infection urinaire à *E. coli* producteur de BLSE apparaissant sensible à l'antibiogramme, il est néanmoins préconisé de déterminer la CMI de cette C3G. Sur la base de ces recommandations, Bert F *et al.* observent, parmi 400 souches d'entérobactéries productrices de BLSE qu'ils ont étudiées, un taux de sensibilité à 27,4% pour au moins une C3G ou l'aztréonam. Cette sensibilité est la plus élevée pour la ceftazidime sur *E. coli* (21,8%) et pour le céfépime sur *K. pneumoniae* producteur de BLSE (105). Ces résultats sont retrouvés dans l'étude de Fournier D *et al.* menée sur des souches d'*E. coli* productrices de BLSE (majoritairement CTX-M), pour lesquelles la sensibilité retrouvée à la ceftazidime est de 27% mais uniquement de 8% pour le céfotaxime (en effet très hydrolysé par les CTX-M) (47), et dans l'enquête du Réseau des microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais, pour laquelle les taux de sensibilité de 183 souches d'*E. coli* productrices de BLSE isolées d'hémocultures sont de 2,2 et 28,4% pour respectivement le céfotaxime et la ceftazidime (15). Peu d'études ont évalué

cliniquement l'efficacité des C3G (et C4G) sur les infections à bactéries productrices de BLSE ; l'efficacité de la ceftazidime est rapportée par Bin C *et al.* sur des souches d'*E. coli* productrices de CTX-M responsables de bactériémies d'origine urinaire ou biliaire et pour lesquelles la CMI était inférieure à 8 mg/L (106). Ainsi, la ceftriaxone, le céfotaxime, la ceftazidime et le céfépime sont recommandés en troisième intention dans le traitement documenté des pyélonéphrites à entérobactéries productrices de BLSE, uniquement après confirmation de la sensibilité par mesure de la CMI.

Par ailleurs, l'association de ces C3G (en particulier céfotaxime et ceftazidime) avec les inhibiteurs de bêta-lactamase a été évaluée ; elle est active *in vitro* sur 95% des *E. coli* et *K. pneumoniae* producteurs de BLSE, à des seuils de 1 à 2 mg/L. Au contraire, elle est peu active sur les souches d'*Enterobacter spp.*, pour lesquelles l'acide clavulanique induit l'expression de l'AmpC et, bien qu'inhibant une potentielle BLSE, potentialise l'hydrolyse des céphalosporines par la céphalosporinase inductible. Pour ces espèces, l'association avec le céfépime, ou le ceftpirome, plus résistantes à l'action des AmpC présenterait un intérêt. Dans un contexte communautaire nécessitant un traitement par voie orale, où l'incidence des *Enterobacter spp.* est moindre, l'association cefpodoxime-acide clavulanique est au moins aussi efficace que la fosfomycine ou la nitrofurantoïne sur des isolats d'*E. coli* ou *K. pneumoniae* producteurs de BLSE (77). Le céfixime présente des CMI plus basses que le cefpodoxime et des paramètres PK/PD plus favorables pour le traitement des infections à *E. coli*. Bingen E *et al.* ont mis en évidence une synergie entre le céfixime et l'acide clavulanique pour 60 *E. coli* producteurs de BLSE parmi les 64 testés et, si 93% de ces souches étaient résistantes au seul céfixime, l'association était active sur plus de 90% des souches, avec une CMI₅₀ comparable à celle des *E. coli* non producteurs de BLSE (107). L'efficacité de cette association étant également appuyée par des études cliniques, elle est proposée pour le relais oral de l'antibiothérapie des pyélonéphrites à *E. coli* producteur de BLSE de l'enfant, après confirmation de la synergie et mesure de la CMI *in vitro* (108).

A noter cependant que les C3G et C4G font partie de la catégorie « antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes » de l'ANSM (2).

ii. Aminosides

Dans le cadre des infections urinaires documentées à entérobactéries productrices de BLSE, les aminosides, antibiotiques rapidement bactéricides, peuvent être utilisés en monothérapie dans les pyélonéphrites. Dans l'antibiothérapie probabiliste des pyélonéphrites aiguës graves, l'association d'un aminoside avec les C3G permet de couvrir le risque d'une entérobactérie productrice de BLSE. Dans ce cadre, l'aminoside recommandé est l'amikacine. Comme précédemment décrit, il s'agit dans notre étude de l'aminoside le plus fréquemment actif sur les entérobactéries productrices de BLSE (88,4% des souches d'*E. coli* et 79,6% des souches de *K. pneumoniae*).

iii. Fluoroquinolones

Bien que la résistance aux fluoroquinolones soit fréquente parmi les souches productrices de BLSE (seules 37,0% des souches d'*E. coli* dans notre étude restent sensibles à la ciprofloxacine, et 12,9% des souches de *K. pneumoniae*), cette famille reste très efficace et utile sur les souches sensibles. Ce sont ainsi les molécules de première intention pour le traitement documenté des pyélonéphrites aiguës à entérobactéries productrices de BLSE sensibles à cette classe. Leur efficacité y est bien démontrée, en raison des concentrations élevées atteintes dans le parenchyme rénal. Par ailleurs, leur bonne biodisponibilité permet un traitement par voie orale très précoce, d'emblée dans les formes non graves. A noter que dans un contexte d'épargne des fluoroquinolones, antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne, cette famille ne sera pas privilégiée en cas de traitement par cette classe dans les six mois précédents, puisque ceci accroît le risque d'infection urinaire à entérobactérie résistante.

iv. Fosfomycine

La fosfomycine-trométamol est recommandée par voie orale en dose unique uniquement pour le traitement de la cystite simple. Après une prise par voie orale de 3 grammes de ce médicament, la concentration urinaire atteinte est élevée et le reste pendant au moins 30 à 40 heures, assurant une efficacité, y compris en dose unique (109), mais les faibles concentrations sériques ne permettent pas son utilisation dans les infections parenchymateuses. Son efficacité dans la cystite simple à entérobactérie productrice de BLSE est, elle, bien documentée et prouvée (1,70). Il est observé dans notre étude une discordance

systématique de diamètre entre les 2 fournisseurs de disque, avec probablement une charge plus importante des disques Bio-Rad (Marnes-la-Coquette, France) que des disques Oxoid (Dardilly, France) mais la présence du trométamol dans les disques de ce deuxième fournisseur ne modifie pas les résultats. Avec des diamètres moyens mesurés à 30,9 mm pour *E. coli* et 21,8 mm pour *K. pneumoniae* (diamètres critiques de 13 et 16 mm), l'impact de cette différence concerne dans notre étude 2 souches d'*E. coli* et une souche de *K. pneumoniae* parmi les 156 isolats testés en parallèle. Comme dans d'autres études, les taux de sensibilité retrouvés *in vitro* sur les entérobactéries productrices de BLSE sont élevés (94,9% pour *E. coli* et 94,7% pour *K. pneumoniae*). Dans une revue de la littérature incluant 17 études microbiologiques, Falagas ME *et al.* rapportent pour *E. coli* producteur de BLSE une sensibilité de 96,8% à cette molécule et de 81,3% pour *K. pneumoniae* producteur de BLSE (110). Néanmoins, pour *E. coli*, la distribution des diamètres d'inhibition est clairement différente selon la production d'une BLSE, avec un diamètre modal nettement inférieur pour les souches productrices de BLSE, mais la majorité des souches restent sensibles à cet antibiotique. Pour *K. pneumoniae* au contraire, la distribution des diamètres d'inhibition n'est pas différente selon la production ou non d'une BLSE (bimodale avec un mode à 6 mm et un mode à 19-20 mm) (Réseau REUSSIR 2012, (15)). Cette sensibilité préservée à la fosfomycine des souches productrices de BLSE est par ailleurs indépendante du type de BLSE produit (109). Le faible taux de résistance croisée au sein des souches productrices de BLSE s'explique en partie par la principale cause de résistance à la molécule, qui n'est pas codée par un plasmide mais est chromosomique (réduction de la perméabilité, par mutation des gènes codant les transporteurs lui permettant de pénétrer dans la cellule bactérienne (gènes *uhpT*, *glpT*), ou leurs régulateurs). D'autre part, l'inactivation enzymatique par une glutathion transférase codée par un plasmide (gène *fosA*) a également été décrite (91). La résistance à la fosfomycine se développe rapidement dans des conditions expérimentales chez *E. coli* (111). Malgré ce fort taux d'acquisition de mutations *in vitro* et en dépit de l'*inoculum* bactérien présent dans la vessie en cas d'infection, la résistance chez les isolats cliniques est rare. En effet, les mutants sélectionnés *in vitro* et isolés *in vivo* ont des difficultés à se multiplier, et ce coût en terme de fitness bactérien explique en partie la difficulté de ces souches à s'implanter dans la vessie. La réduction de l'adhésion aux cellules épithéliales vésicales de souches résistantes, en particulier par réduction de la biosynthèse des *pili*, a également été décrite (111). Malgré tout, la sensibilité à la molécule devra être suivie par des études épidémiologiques ; la résistance augmente en effet dans les régions de forte utilisation (112), et des données animales d'Hong-Kong montrent l'émergence de la résistance

plasmidique liée au gène *fosA*, ce gène est retrouvé chez 97 des 101 souches d'*E. coli* résistantes à la fosfomycine étudiées, et en association au gène *bla*_{CTX-M} pour 93 de ces 97 souches (113). La fosfomycine est également disponible par voie injectable mais peu de données cliniques sont publiées quant à son utilisation dans des infections urinaires sévères à bactéries multi-résistantes. Bien qu'appartenant à la liste des antibiotiques de dernier recours de l'ANSM (dont la mise à disposition doit donc être pérenne), elle fait l'objet de ruptures d'approvisionnement et elle est actuellement réservée aux méningites et autres infections sévères bactériologiquement documentées à staphylocoque multi-résistant et à bacilles à Gram négatif multi-résistants, en l'absence d'alternative thérapeutique.

v. Nitrofurantoïne

Actuellement, la nitrofurantoïne a pour seule indication le traitement documenté des cystites à bactéries sensibles (sensibilité de plus de 90% des souches d'*E. coli* et *Citrobacter spp.* mais de seulement 45% des *K. pneumoniae*, 20% des *Enterobacter spp.* et résistance naturelle de *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia spp.*) La résistance à la molécule chez *E. coli*, d'origine chromosomique ou plasmidique, est associée à une inhibition de l'activité de la réductase permettant la production du dérivé actif. De même que pour la fosfomycine, ces mutations ont un impact négatif sur la croissance bactérienne en l'absence comme en présence de l'antibiotique (70,91). Malgré plus de 30 ans d'utilisation, la fréquence de la résistance à la nitrofurantoïne n'a pas augmenté. Ceci s'explique par le fait que la molécule a des indications très limitées, avec très peu d'effet collatéral sur le microbiote, et une faible probabilité d'engendrer une résistance croisée avec d'autres antibiotiques.

In vitro, il est remarqué la sensibilité préservée à la molécule de 91,1% des souches d'*E. coli* et de 43,0% des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE, autrement dit identique dans notre étude à celle des souches non productrices de BLSE. Chez *E. coli*, il n'y a pas de différence de distribution des diamètres des furanes entre les souches productrices et non productrices de BLSE (réseau REUSSIR 2012, (15)). Par contre, chez *K. pneumoniae*, la production d'une BLSE est associée à une diminution de la sensibilité à la nitrofurantoïne, comparativement aux souches non productrices (114). Pour cette espèce, la distribution des diamètres d'inhibition des furanes est unimodale pour les souches non productrices de BLSE (diamètre modal : 19-20 mm) et bimodale pour les souches productrices (diamètres modaux : 6 et 13 mm) (réseau REUSSIR 2012 (15)). La nitrofurantoïne est donc active *in vitro* mais également *in vivo* sur des souches

d'*E. coli* productrices de BLSE et son intérêt dans les cystites à entérobactéries productrices de BLSE est indéniable. En 2012, la molécule a été évaluée dans le traitement des cystites à *E. coli* producteurs de BLSE (en majorité à risque de complication mais incluant le diabète dans les facteurs de risque) et a montré des taux de succès cliniques et microbiologiques respectifs de 69% et 68% (115). Néanmoins, devant son efficacité aléatoire dans les pyélonéphrites, avec développement d'une bactériémie au cours du traitement, et devant les faibles concentrations sériques atteintes après une prise par voie orale, ses indications sont restreintes aux seules cystites (70). Par ailleurs, on rappellera que suite à l'apparition d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés, dont certains ont été identifiés comme d'origine immuno-allergique, la molécule fait depuis 2012 l'objet d'une restriction d'utilisation : les traitements répétés doivent être évités et son utilisation prophylactique est interdite (116).

vi. Triméthoprim-sulfaméthoxazole

La fréquence des résistances acquises à cette association est élevée et la co-résistance parmi les isolats producteurs de BLSE est fréquente ; elle concerne dans notre étude 54,8% des souches d'*E. coli* et 82,8% des souches de *K. pneumoniae*. Elle ne peut ainsi être utilisée en traitement probabiliste des cystites ou pyélonéphrites, mais son efficacité clinique et bactériologique est excellente sur les souches sensibles. L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole est ainsi la molécule de deuxième intention pour le traitement documenté des pyélonéphrites aiguës à entérobactéries productrices de BLSE sensibles à cette classe. A noter par ailleurs la prochaine remise à disposition du triméthoprim seul, positionné par les recommandations actuelles dans la prise en charge des colonisations urinaires gravidiques et cystites à risque de complication, afin d'éviter la toxicité potentielle du composant sulfamide mais également de préserver l'usage du triméthoprim-sulfaméthoxazole pour des indications critiques en dehors des infections urinaires.

vii. Autres molécules

Colistine

La colistine est une polymyxine, antibiotique cationique qui interfère avec le LPS de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (à l'exception de *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, et *S. marcescens*) et provoque une fuite du contenu intracellulaire aboutissant à la mort bactérienne. Il s'agit d'une molécule parentérale de dernier recours vis-à-

vis des bactéries à Gram négatif : elle n'est indiquée que pour le traitement documenté d'infections dues à des bacilles à Gram négatif sensibles à cette molécule, lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif *in vitro*, et doit être utilisée en association afin de prévenir l'émergence de résistance bactérienne (2). La résistance à la colistine est principalement liée à des mutations chromosomiques provoquant des modifications de la charge du LPS et l'empêchant de s'y lier. Elle reste très active sur les souches productrices de BLSE : 100,0% des souches d'*E. coli* et 90,9% des souches de *K. pneumoniae* dans notre étude y sont sensibles. En Europe, les taux de résistance sont également faibles pour *E. coli* (0,5%), mais plus élevés pour *K. pneumoniae* (5,4%), d'autant plus s'il produit une BLSE (9,7%). La résistance des souches de *K. pneumoniae* produisant une carbapénémase atteint quant à elle des taux de 15 à 30% (70,91). Il s'agit d'une molécule ancienne, à usage parentéral et réservée à une prescription hospitalière, dont l'utilisation avait été abandonnée en raison d'une néphrotoxicité et d'une neurotoxicité. Son utilisation en association à d'autres molécules pourrait permettre d'en réduire les doses et ainsi d'en limiter la toxicité, d'autant qu'une synergie entre cette molécule et les bêta-lactamines (en particulier ticarcilline et céfotaxime) a été récemment mise en évidence *in vitro* sur 5 isolats d'*E. coli* producteurs de BLSE isolés au cours d'infections urinaires de l'enfant (117).

Tigécycline

La tigécycline est une glycylycylone, antibiotique bactériostatique à large spectre. La molécule résiste aux deux principaux mécanismes de résistance qui touchent les tétracyclines, que sont l'efflux et la protection du ribosome (109,118). Ainsi, les CMI des *Enterobacteriaceae* sont inférieures à 2 mg/L (à l'exception des *Morganella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, sur lesquels elle a une activité diminuée). Titelman E *et al.* ont retrouvé pour cette molécule un taux de résistance de 25% sur des *K. pneumoniae* producteurs de BLSE, et une sensibilité de toutes les souches d'*E. coli* productrices de BLSE (en particulier de type CTX-M) (49). La molécule est active sur les KPC (2) et n'est pas touchée par des mécanismes de co-résistance, avec les bêta-lactamines notamment. Cependant, en raison de ses propriétés pharmacocinétiques (excrétion majoritairement biliaire) et pharmacodynamiques (quelques souches, en particulier de *Klebsiella spp.* possédant une résistance intermédiaire à la molécule (118)), aucune AMM n'a été octroyée dans le traitement des infections urinaires. Elle est utilisable en alternative aux carbapénèmes dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous et infections intra-abdominales compliquées en l'absence d'alternative appropriée.

Conclusion

Dans le cadre des infections urinaires gravidiques, notre étude met en évidence, sur 235 souches d'*E. coli* isolées d'ECBU de femmes enceintes, symptomatiques ou non, une sensibilité *in vitro* au mécillinam de 86,4%. L'efficacité de la molécule et son innocuité pendant la grossesse rendent possible l'utilisation du pivmécillinam pour le traitement documenté des colonisations urinaires gravidiques et cystites aiguës gravidiques. Son positionnement en deuxième intention dans l'antibiothérapie probabiliste des cystites gravidiques est basé sur des études incluant des souches isolées en situation pathologique et sur les études d'efficacité clinique.

Par ailleurs, l'augmentation de prévalence des souches résistantes dans les infections communautaires nécessite aujourd'hui de les prendre en compte dans l'établissement des recommandations. Les deux bêta-lactamines résistantes à l'action des BLSE, sur lesquelles a porté notre étude représentent une alternative intéressante pour l'épargne des antibiotiques plus générateurs de résistance bactérienne et des antibiotiques de dernier recours (2), dans le cadre du traitement des infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE. D'une part, le pivmécillinam, disponible en ville et recommandé en deuxième intention dans le traitement probabiliste des cystites aiguës simples ou à risque de complication, est actif sur 93,0% des souches d'*E. coli* productrices de BLSE (et également sur plus de 90,0% des souches non productrices), confortant son utilisation probabiliste. D'autre part, la témocilline, réservée à la prescription hospitalière et recommandée dans le traitement documenté des pyélonéphrites aiguës (hors grossesse) conserve une activité sur 71,3% des souches d'*E. coli* productrices de BLSE, à la concentration critique française actuelle et représente ainsi une alternative de choix pour l'épargne des carbapénèmes. Néanmoins, des inconnues demeurent quant à la posologie optimale et donc à la concentration critique à adopter en Europe.

Bibliographie

1. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Recommandations - Argumentaire 2015. [Internet].
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » 2013 ; Liste des antibiotiques critiques -Actualisation 2015. [Internet].
3. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. 2013 [Internet].
4. Points de repère de l'assurance maladie. N°33- Actes de biologie médicale en 2008 et 2009 [Internet].
5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 : nouveau rapport d'analyse de l'ANSM - Point d'Information [Internet].
6. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* nov 2010;65 Suppl 3:iii25-33.
7. Malmartel A, Ghasarossian C. Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 6 janv 2016.
8. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine Mal Infect.* févr 2012;42(2):66-75.
9. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Can J Urol.* oct 2012;19 Suppl 1:42-8.
10. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother.* sept 2000;46 Suppl 1:1-7; discussion 63-5.
11. Mariani-Kurkdjian P. Physiopathologie des infections urinaires. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 1 mai 2004;7(3):167-72.
12. Lomberg H, Cedergren B, Leffler H, Nilsson B, Carlström AS, Svanborg-Edén C. Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* mars 1986;51(3):919-26.
13. Mainil J. *Escherichia coli* virulence factors. *Vet Immunol Immunopathol.* 15 mars 2013;152(1-2):2-12.
14. Emody L, Kerényi M, Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2003;22 Suppl 2:29-33.

15. Observatoire National de l'Épidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport d'activité 2013-2014. [Internet].
16. Gutmann L, Williamson R. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. médecine/sciences. 1987;3(2):75.
17. Courvalin P, Leclercq R, Bingen E. AntibioGramme - 2ème édition. 2006.
18. Jehl F, Chomar M, Tankovic J, Gérard A. De l'antibiogramme à la prescription, 3ème édition. Editions BioMérieux. 2012.
19. Neuwirth C, Siébor E, Duez JM, Péchinot A, Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. J Antimicrob Chemother. août 1995;36(2):335-42.
20. Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Elsevier Masson. 2012.
21. Kotra LP, Mobashery S. β -Lactam antibiotics, β -lactamases and bacterial resistance. Bull Inst Pasteur. juill 1998;96(3):139-50.
22. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 16 mai 1980;289(1036):321-31.
23. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. juin 1995;39(6):1211-33.
24. Philippon A, Arlet G. [Enterobacteriaceae and beta-lactams : wild susceptibility patterns]. Pathol Biol (Paris). avr 2012;60(2):112-26.
25. Datta N, Richmond MH. The purification and properties of a penicillinase whose synthesis is mediated by an R-factor in *Escherichia coli*. Biochem J. janv 1966;98(1):204-9.
26. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother. juill 2005;56(1):52-9.
27. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother. janv 2004;48(1):1-14.
28. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother. févr 2007;59(2):165-74.
29. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Rapport de la Commission Spécialisée Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres évènements indésirables liés aux soins et aux pratiques. Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Février 2010 [Internet].
30. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Recommandations 2015. V2.0 Juillet [Internet].

31. Spratt BG. Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of *Escherichia coli* K12. *Proc Natl Acad Sci U S A*. août 1975;72(8):2999-3003.
32. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother*. févr 2014;69(2):303-8.
33. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. sept 2001;1(2):101-14.
34. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. oct 2003;22 Suppl 2:73-8.
35. Sullivan A, Edlund C, Svenungsson B, Emtestam L, Nord CE. Effect of perorally administered pivmecillinam on the normal oropharyngeal, intestinal and skin microflora. *J Chemother Florence Italy*. juin 2001;13(3):299-308.
36. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. SELEXID. Avis du 3 avril 2013. [Internet].
37. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Recommandations - Texte court 2014. [Internet].
38. Fuchs PC, Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. Interpretive criteria for temocillin disk diffusion susceptibility testing. *Eur J Clin Microbiol*. févr 1985;4(1):30-3.
39. NEGABAN. Résumé des Caractéristiques du Produit. [Internet].
40. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. NEGABAN. Avis du 1er avril 2015. [Internet].
41. Soubirou J-F. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? *J Anti-Infect*. juin 2013;15(2):60-70.
42. Vanstone GL, Dilley R, Schwenk S, Williams A, Balakrishnan I. Temocillin disc diffusion susceptibility testing by EUCAST methodology. *J Antimicrob Chemother*. nov 2013;68(11):2688-9.
43. Bint A, Bullock D, Reeves D, Wilkinson P. A comparative trial of pivmecillinam and ampicillin in bacteriuria of pregnancy. *Infection*. 1979;7(6):290-3.
44. Sanderson P, Menday P. Pivmecillinam for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. avr 1984;13(4):383-8.
45. Brumfitt W, Franklin I, Hamilton-Miller J, Anderson F. Comparison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1979;11(4):275-9.
46. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. [Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase: epidemiology, risk factors, and prevention]. *Rev*

Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne. nov 2013;34(11):687-93.

47. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine Mal Infect.* févr 2013;43(2):62-6.
48. Antimicrobial resistance interactive database : EARS-net. Maps [Internet].
49. Titelman E, Iversen A, Kahlmeter G, Giske CG. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* déc 2011;119(12):853-63.
50. Thomas K, Weinbren MJ, Warner M, Woodford N, Livermore D. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro. *J Antimicrob Chemother.* févr 2006;57(2):367-8.
51. Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jennum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. *PloS One.* 2014;9(1):e85889.
52. Bjerager L, Skov R, Frimodt-Møller N. In vitro study of the susceptibility of *Escherichia coli* to mecillinam. *J Antimicrob Chemother.* juin 2000;45(6):920-1.
53. Brieu N, Delarbre J.M, Bailly A, Beaudron A, Ciupek C, De Montclos H et al. Sensibilité d'*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* isolées des urines en 2011, 2012 et 2013 dans le réseau REUSSIR. Poster 485. RICAI 2015.
54. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis.* 2014;14:137.
55. Bugier S, Bousquet A, Delaune D, Parent J, Ficko C, Mérens A. Pivmecillinam et cystites communautaires à *E. coli* : sensibilité in vitro. Poster 363. RICAI 2015.
56. Monsen TJ, Holm SE, Ferry BM, Ferry SA. Mecillinam resistance and outcome of pivmecillinam treatment in uncomplicated lower urinary tract infection in women. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* avr 2014;122(4):317-23.
57. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* sept 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.
58. Wachi M, Doi M, Tamaki S, Park W, Nakajima-Iijima S, Matsushashi M. Mutant isolation and molecular cloning of *mre* genes, which determine cell shape, sensitivity to mecillinam, and amount of penicillin-binding proteins in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* nov 1987;169(11):4935-40.
59. Thulin E, Sundqvist M, Andersson DI. Amdinocillin (Mecillinam) resistance mutations in clinical isolates and laboratory-selected mutants of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2015;59(3):1718-27.

60. Zykov IN, Sundsfjord A, Småbrekke L, Samuelsen Ø. The antimicrobial activity of mecillinam, nitrofurantoin, temocillin and fosfomycin and comparative analysis of resistance patterns in a nationwide collection of ESBL-producing *Escherichia coli* in Norway 2010-2011. *Infect Dis Lond Engl*. févr 2016;48(2):99-107.
61. Marrs ECL, Day KM, Perry JD. In vitro activity of mecillinam against Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother*. oct 2014;69(10):2873-5.
62. Lampri N, Galani I, Poulakou G, Katsarolis I, Petrikkos G, Giamarellou H, et al. Mecillinam/clavulanate combination: a possible option for the treatment of community-acquired uncomplicated urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. oct 2012;67(10):2424-8.
63. Poulsen HO, Johansson A, Granholm S, Kahlmeter G, Sundqvist M. High genetic diversity of nitrofurantoin- or mecillinam-resistant *Escherichia coli* indicates low propensity for clonal spread. *J Antimicrob Chemother*. sept 2013;68(9):1974-7.
64. Nicolle LE. Pivmecillinam for the treatment of acute uncomplicated urinary infection. *Int J Clin Pract*. déc 1999;53(8):612-7.
65. Baines SD, O'Connor R, Huscroft G, Saxton K, Freeman J, Wilcox MH. Mecillinam: a low-risk antimicrobial agent for induction of *Clostridium difficile* infection in an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother*. 4 janv 2009;63(4):838-9.
66. Sullivan A, Fianu-Jonasson A, Landgren B-M, Nord CE. Ecological effects of perorally administered pivmecillinam on the normal vaginal microflora. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2005;49(1):170-5.
67. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother*. sept 2000;46 Suppl 1:29-34; discussion 63-5.
68. Heikkilä A, Pyykkö K, Erkkola R, Iisalo E. The pharmacokinetics of mecillinam and pivmecillinam in pregnant and non-pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. juin 1992;33(6):629-33.
69. Lepeule R, Leflon-Guibout V, Vanjak D, Zahar J-R, Lafaurie M, Besson C, et al. Clinical spectrum of urine cultures positive for ESBL-producing *Escherichia coli* in hospitalized patients and impact on antibiotic use. *Médecine Mal Infect*. déc 2014;44(11-12):530-4.
70. Cassir N, Rolain J-M, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol*. 2014;5:551.
71. Illes HG, Chirouze C, Walgenwitz T, Paolini MC, Lefranc M, Bertarnd X. Résistance au mécillinam des souches urinaires d'*Escherichia coli* productrices de BLSE. Poster IU 06. JN1 2015.
72. Leroy AG, Aubin G, Boutoille D, Caillon J. Evaluation de la témocilline et du pivmécillinam sur des souches d'*Escherichia coli* isolées dans les urines en ville et en milieu hospitalier. Poster IU 08. JN1 2015.

73. Sougakoff W, Jarlier V. Comparative potency of mecillinam and other beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing different beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* août 2000;46 Suppl A:9-14.
74. 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. avr* 2012;18(2):189-92.
75. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* mars 2014;69(3):769-72.
76. 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(8):748-9.
77. Livermore DM, Hope R, Mushtaq S, Warner M. Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2008;14 Suppl 1:189-93.
78. Mutters NT, Zimmermann S, Kaase M, Mischnik A. Activity of temocillin, mecillinam, ceftazidime, and ceftazidime/avibactam against carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae without carbapenemase production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2015;34(12):2429-37.
79. Aissa N, Mayer N, Bert F, Labia R, Lozniewski A, Nicolas-Chanoine M-H. A new mechanism to render clinical isolates of *Escherichia coli* non-susceptible to imipenem: substitutions in the PBP2 penicillin-binding domain. *J Antimicrob Chemother.* janv 2016;71(1):76-9.
80. Andrews JM, Jevons G, Walker R, Ashby J, Fraise AP. Temocillin susceptibility by BSAC methodology. *J Antimicrob Chemother.* juill 2007;60(1):185-7.
81. Maurissen W, Sutter GD, Beenhouwer HD, Frans J, Abeele A-MV den, Cartuyvels R, et al. Establishing quality control ranges for temocillin following CLSI-M23-A3 guideline. *Acta Clin Belg.* févr 2015;70(1):11-5.
82. Vanhoof R, Bérin C, Carpentier M, Fagnart O, Glupczynski Y, Mans I, et al. Comparative in vitro activity of temocillin and other antimicrobial agents against Enterobacteriaceae isolated from patients admitted to five Belgian hospitals. *Acta Clin Belg.* déc 2001;56(6):354-9.
83. Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH, Clayton JP, Cole M, Comber KR, et al. BRL 17421, a novel beta-lactam antibiotic, highly resistant to beta-lactamases, giving high and prolonged serum levels in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1981;20(1):38-46.
84. Soubirou JF, Rossi B, Couffignal C, Ruppé E, Chau F, Massias L, et al. Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother.* mai 2015;70(5):1466-72.
85. Rodriguez-Villalobos H, Cardentey-Reyes A, Thiroux C, Nonhoff C, Struelens MJ. Comparison of four commercial methods for determining temocillin susceptibility of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* avr 2009;63(4):832-4.

86. Patel TA, Dilley R, Williams A, Vanstone GL, Balakrishnan I. Comparison of the Phoenix automated system, the Etest method and broth microdilution in determining temocillin susceptibility of Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* juill 2013;68(7):1685-6.
87. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother.* févr 2009;63(2):243-5.
88. Tärnberg M, Ostholm-Balkhed A, Monstein H-J, Hällgren A, Hanberger H, Nilsson LE. In vitro activity of beta-lactam antibiotics against CTX-M-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2011;30(8):981-7.
89. 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.* avr 2006;57(4):771-4.
90. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N. Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother.* mai 2006;57(5):1012-4.
91. Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomycin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2015;21(10):899-905.
92. Seo M-R, Kim S-J, Kim Y, Kim J, Choi TY, Kang JO, et al. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection to fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea. *J Korean Med Sci.* août 2014;29(8):1178-81.
93. Glupczynski Y, Huang T-D, Berhin C, Claeys G, Delmée M, Ide L, et al. In vitro activity of temocillin against prevalent extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae from Belgian intensive care units. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2007;26(11):777-83.
94. Gupta ND, Smith RE, Balakrishnan I. Clinical efficacy of temocillin. *J Antimicrob Chemother.* août 2009;64(2):431-3.
95. 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.* nov 2011;66(11):2628-31.
96. Woodford N, Pike R, Meunier D, Loy R, Hill R, Hopkins KL. In vitro activity of temocillin against multidrug-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp., and evaluation of high-level temocillin resistance as a diagnostic marker for OXA-48 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother.* févr 2014;69(2):564-7.
97. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2011;37(5):415-9.
98. Huang T-D, Poirel L, Bogaerts P, Berhin C, Nordmann P, Glupczynski Y. Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for

- the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers. *J Antimicrob Chemother.* févr 2014;69(2):445-50.
99. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother.* févr 2008;61(2):382-8.
 100. Laterre P-F, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother.* mars 2015;70(3):891-8.
 101. Lepeule R, Ruppé E, Le P, Massias L, Chau F, Nucci A, et al. Cefoxitin as an alternative to carbapenems in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* harboring CTX-M-15-type extended-spectrum β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2012;56(3):1376-81.
 102. 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.* mai 1989;159(5):1005-6.
 103. 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.* 22 sept 2008;168(17):1897-902.
 104. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á, Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. 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.* 15 janv 2012;54(2):167-74.
 105. Bert F, Bialek-Davenet S, Leflon-Guibout V, Noussair L, Nicolas-Chanoine M-H. Frequency and epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam. *Médecine Mal Infect.* févr 2014;44(2):76-8.
 106. 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.* déc 2006;56(4):351-7.
 107. Bingen E, Bidet P, Birgy A, Sobral E, Mariani P, Cohen R. In vitro interaction between cefixime and amoxicillin-clavulanate against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection. *J Clin Microbiol.* juill 2012;50(7):2540-1.
 108. Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française de Pédiatrie et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. [Internet].
 109. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2008;14 Suppl 1:198-202.

110. 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.* janv 2010;10(1):43-50.
111. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2003;47(9):2850-8.
112. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* nov 2010;65(11):2459-63.
113. Chan J, Lo W-U, Chow K-H, Lai EL, Law PY, Ho P-L. Clonal diversity of *Escherichia coli* isolates carrying plasmid-mediated fosfomycin resistance gene *fosA3* from livestock and other animals. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2014;58(9):5638-9.
114. Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS. Cross-class resistance to non-beta-lactam antimicrobials in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Clin Pathol.* août 2003;120(2):265-7.
115. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* déc 2012;40(6):554-6.
116. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nitrofurantoïne - Restriction d'utilisation en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - Lettre aux professionnels de santé - Mars 2012. [Internet].
117. Al Atya AK, Drider-Hadiouche K, Vachee A, Drider D. Potentialization of β -lactams with colistin: in case of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* strains isolated from children with urinary infections. *Res Microbiol.* 23 déc 2015.
118. Hope R, Warner M, Potz N a. C, Fagan EJ, James D, Livermore DM. Activity of tigecycline against ESBL-producing and AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother.* déc 2006;58(6):1312-4.

Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Structure des pénicillines et des céphalosporines | 26 |
| Figure 2 : Représentation schématique de la paroi des bactéries | 28 |
| Figure 3 : Hypothèse de l'origine et classification des principales enzymes de type CTX-M acquises | 35 |
| Figure 4 : Structure du pivmécillinam et de son métabolite actif, le mécillinam | 38 |
| Figure 5 : Structure de la ticarcilline et de son dérivé 6- α -méthoxylé, la témocilline | 41 |
| Figure 6 : Proportion d' <i>E. coli</i> résistants aux C3G en Europe..... | 47 |
| Figure 7 : Entérobactéries productrices de BLSE : évolution de la répartition des espèces (Réseau CCLIN Paris Nord) | 48 |
| Figure 8 : Sensibilité aux antibiotiques de souches d' <i>E. coli</i> isolées d'urines, enquête ONERBA- DGS 2013 | 51 |
| Figure 9 : Méthodes utilisées sur les souches incluses | 58 |
| Figure 10 : Sensibilité au mécillinam des souches selon leurs catégorisations cliniques à l'amoxicilline-acide clavulanique, à la pipéracilline-tazobactam et à l'acide nalidixique..... | 60 |
| Figure 11 : Catégorisations cliniques des souches résistantes au mécillinam..... | 61 |
| Figure 12 : Services d'isolement des souches incluses | 61 |
| Figure 13 : Sensibilité aux bêta-lactamines des souches d' <i>E. coli</i> testées | 63 |
| Figure 14 : Sensibilité aux autres familles d'antibiotiques des souches d' <i>E. coli</i> testées..... | 63 |
| Figure 15 : Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>K. pneumoniae</i> testées | 64 |
| Figure 16 : Sensibilité aux autres familles d'antibiotiques des souches de <i>K. pneumoniae</i> testées | 64 |
| Figure 17 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de mécillinam pour <i>E. coli</i> producteur de BLSE | 66 |
| Figure 18 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de mécillinam pour <i>K. pneumoniae</i> producteur de BLSE | 66 |
| Figure 19 : Sensibilité au mécillinam des souches d' <i>E. coli</i> productrices de BLSE selon leur sensibilité aux autres bêta-lactamines..... | 67 |
| Figure 20 : Colonies "squatters" dans la zone d'inhibition du disque de témocilline..... | 68 |
| Figure 21 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de témocilline pour <i>E. coli</i> producteur de BLSE | 68 |
| Figure 22 : Répartition des diamètres mesurés autour du disque de témocilline pour <i>K. pneumoniae</i> producteur de BLSE | 69 |

| | |
|---|----|
| Figure 23 : Répartition des CMI de la témocilline pour <i>E. coli</i> producteur de BLSE | 70 |
| Figure 24 : Répartition des CMI de la témocilline pour <i>K. pneumoniae</i> producteur de BLSE | 70 |
| Figure 25 : Sensibilité à la témocilline des souches d' <i>E. coli</i> productrices de BLSE testées selon leur sensibilité aux autres bêta-lactamines | 71 |
| Figure 26 : Sensibilité à la témocilline des souches de <i>K. pneumoniae</i> productrices de BLSE testées selon leur sensibilité aux autres bêta-lactamines | 71 |
| Figure 27: Sensibilité des souches d' <i>E. coli</i> à différents antibiotiques selon leur catégorisation clinique à la témocilline..... | 72 |
| Figure 28 : Distribution des diamètres d'inhibition du mécillinam pour des souches d' <i>E. coli</i> productrices de BLSE <i>versus</i> non productrices (Réseau REUSSIR 2012)..... | 80 |
| Figure 29 : Distribution des diamètres d'inhibition du mécillinam pour des souches de <i>K. pneumoniae</i> productrices de BLSE <i>versus</i> non productrices (Réseau REUSSIR 2012)..... | 80 |
| | |
| Tableau 1 : Infections urinaires simples et à risque de complication | 13 |
| Tableau 2 : Seuils de bactériurie considérés comme significatifs chez un patient symptomatique avec leucocyturie supérieure ou égale à 10 ⁴ /mL..... | 19 |
| Tableau 3 : Taux de sensibilité aux antibiotiques d' <i>E. coli</i> isolé d'urines | 22 |
| Tableau 4 : Classification des bêta-lactamines (liste non exhaustive)..... | 25 |
| Tableau 5 : Classifications de Ambler et Bush des bêta-lactamases..... | 30 |
| Tableau 6 : Phénotypes de résistance naturelle des entérobactéries..... | 32 |
| Tableau 7 : Sensibilité aux antibiotiques de souches d' <i>E. coli</i> isolées d'urines, enquête TRANSVILLE 2012 | 51 |
| Tableau 8 : Quand prendre en compte le risque d'entérobactérie productrice de BLSE pour l'antibiothérapie probabiliste ?..... | 53 |
| Tableau 9 : Sensibilité aux antibiotiques des différentes souches d' <i>E. coli</i> testées | 59 |
| Tableau 10 : Taux de sensibilité à la témocilline des souches testées | 68 |
| Tableau 11 : Taux de sensibilité d' <i>E. coli</i> dans notre étude (femmes enceintes) <i>versus</i> les taux indiqués par la SPILF (hors grossesse)..... | 77 |
| Tableau 12 : Sensibilité à la témocilline pour différentes concentrations critiques recommandées..... | 83 |

Abréviations

Institutions et dispositions légales

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP-HP : Assistance publique - Hôpitaux de Paris

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BSAC : British Society for Antimicrobial Chemotherapy

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

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

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Médical Rendu

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Termes médicaux

ATCC : American Type Culture Collection

BES : Brazilian Extended Spectrum bêta-lactamase

BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu

BMR : Bactérie Multi-Résistante

BU : Bandelette Urinaire

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} Génération

C2G : Céphalosporine de 2^{ème} Génération

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} Génération

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CTX-M : Céfotaximase
CXCR1 : C-X-C motif Chemokine Receptor 1 (récepteur de l'IL-8)
ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique
GES : Guyana Extended Spectrum bêta-lactamase
IL-8 : Interleukine 8
IMP : Active on Imipenem
KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
LPS : Lipopolysaccharide
MLST : Multilocus Sequence Typing
marRAB : multiple antibiotic resistance operon (*E. coli*)
McF : Mc Farland
NDM : New Delhi Metallo-bêta-lactamase
OXA : Oxacillinase
PER : *Pseudomonas aeruginosa*
PK/PD : Pharmacokinetic/Pharmacodynamic
PLP : Protéines Liant les Pénicillines
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SHV : Sulfhydryl Variable
SI : Soins Intensifs
SSR – SLD : Soins de Suite et de Réadaptation - Soins de Longue Durée
TEM : Temoneira
TRI : TEM Résistante aux Inhibiteurs
UFC : Unité Formant Colonie
UPEC : Uropathogenic *Escherichia coli*
VEB : Vietnam Extended spectrum Bêta-lactamase
VIM : Verona Integron-encoded Metallo-bêta-lactamase

Annexes

Annexe I : Algorithmes de prise en charge des infections urinaires (1)

| Antibiothérapie de la colonisation urinaire gravidique (d'emblée adaptée à l'antibiogramme) | | |
|--|--|-------------|
| 1^{ère} intention | Amoxicilline | 7 jours |
| 2^{ème} intention | Pivmécillinam | 7 jours |
| 3^{ème} intention | Fosfomycine trométamol | Dose unique |
| 4^{ème} intention | Triméthoprime (à éviter les 2 premiers mois) | 7 jours |
| 5^{ème} intention (hiérarchie selon impact écologique) | Nitrofurantoïne | 7 jours |
| | Cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois) | 7 jours |
| | Amoxicilline-acide clavulanique | 7 jours |
| | Céfixime ou ciprofloxacine | 7 jours |

| Antibiothérapie de la cystite aiguë simple | | |
|--|------------------------------|-------------|
| 1^{ère} intention | Fosfomycine trométamol | Dose unique |
| 2^{ème} intention | Pivmécillinam | 5 jours |
| 3^{ème} intention | Ciprofloxacine ou ofloxacine | Dose unique |
| | Nitrofurantoïne | 5 jours |

| Antibiothérapie de la cystite à risque de complications | | | | | |
|--|---------------------------------|---------|----------------------------------|---|---------|
| Pouvant être différée | | | Ne pouvant être différée | | |
| 1^{ère} intention | Amoxicilline | 7 jours | 1^{ère} intention | Nitrofurantoïne | 7 jours |
| 2^{ème} intention | Pivmécillinam | 7 jours | 2^{ème} intention | Céfixime | 7 jours |
| 3^{ème} intention | Nitrofurantoïne | 7 jours | | Fluoroquinolones | 5 jours |
| 4^{ème} intention | Triméthoprime ⁴ | 5 jours | | Puis adaptation de l'antibiothérapie à l'antibiogramme | |
| 5^{ème} intention | Amoxicilline-acide clavulanique | 7 jours | | | |
| | Céfixime | 7 jours | | | |
| | Ciprofloxacine ou ofloxacine | 5 jours | | | |
| 6^{ème} intention (sur avis d'expert) | Cotrimoxazole | 5 jours | | | |
| | Fosfomycine trométamol | | | | |

| Antibiothérapie de la cystite aiguë gravidique | | |
|--|--|-------------|
| Antibiothérapie probabiliste | | |
| 1^{ère} intention | Fosfomycine trométamol | Dose unique |
| 2^{ème} intention | Pivmécillinam | 7 jours |
| 3^{ème} intention | Nitrofurantoïne | 7 jours |
| 4^{ème} intention | Céfixime | 7 jours |
| | Ciprofloxacine | 7 jours |
| Réévaluation selon l'antibiogramme | | |
| 1^{ère} intention | Amoxicilline | 7 jours |
| 2^{ème} intention | Fosfomycine-trométamol | Dose unique |
| | Pivmécillinam | 7 jours |
| 3^{ème} intention | Triméthoprime (à éviter les 2 premiers mois) | 7 jours |
| 4^{ème} intention | Nitrofurantoïne | 7 jours |
| | Cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois) | 7 jours |
| | Amoxicilline-acide clavulanique | 7 jours |
| | Céfixime ou ciprofloxacine | 7 jours |

⁴ Prochaine remise à disposition prévue (Delprim®, AMM en cours de révision).

| Antibiothérapie de la pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité | |
|---|---|
| Antibiothérapie probabiliste | |
| Absence de facteur de risque de complication | Présence de facteur de risque de complication |
| Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) sauf traitement par cette classe dans les 6 mois ou C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) | C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) ou Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) sauf traitement par cette classe dans les 6 mois |
| En cas d'allergie : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam | |
| Relais par voie orale adapté aux résultats de l'antibiogramme | |
| Hors BLSE | BLSE |
| Par ordre alphabétique Amoxicilline Amoxicilline - acide clavulanique Céfixime Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) Cotrimoxazole Durée : 10-14 jours, 7 jours si traitement par fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable, 5-7 jours si monothérapie par aminoside | 1^{er} choix - Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) - Cotrimoxazole - Amoxicilline-acide clavulanique (CMI ≤8 mg/L) Pipéracilline-tazobactam (CMI ≤8 mg/L) Céfotaxime (CMI ≤1 mg/L) Ceftriaxone (CMI ≤1 mg/L) Ceftazidime (CMI ≤1 mg/L) Céfépime (CMI ≤1 mg/L) 2^{ème} choix - Témocilline - Céfoxitine (si <i>E. coli</i>) - Aminoside (amikacine, tobramycine, gentamicine) 3^{ème} choix Carbapénème - traitement d'attaque par imipénème ou méropénème - traitement de relais par ertapénème Durée : il n'est pas nécessaire de prolonger la durée de traitement en cas d'infection par une entérobactérie productrice de BLSE |

| Antibiothérapie de la pyélonéphrite aiguë gravidique sans signe de gravité | |
|--|---|
| Antibiothérapie probabiliste | |
| 1 ^{ère} intention | C3G intra-veineuse (céfotaxime ou ceftriaxone) |
| Si allergie aux C3G | Aztréonam ou ciprofloxacine (sauf traitement par cette classe dans les 6 mois) |
| Relais par voie orale adapté aux résultats de l'antibiogramme | |
| Hors BLSE | BLSE |
| Par ordre alphabétique Amoxicilline Amoxicilline - acide clavulanique Céfixime Ciprofloxacine Cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois) Durée : 10-14 jours | 1^{er} choix - Ciprofloxacine - Cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois) - Amoxicilline-acide clavulanique (CMI ≤8 mg/L) Pipéracilline-tazobactam (CMI ≤8 mg/L) Céfotaxime (CMI ≤1 mg/L) Ceftriaxone (CMI ≤1 mg/L) Ceftazidime (CMI ≤1 mg/L) Céfépime (CMI ≤1 mg/L) 2^{ème} choix - Céfoxitine (si <i>E. coli</i>) - Aminoside (amikacine, tobramycine, gentamicine) 3^{ème} choix Imipénème Durée : il n'est pas nécessaire de prolonger la durée de traitement en cas d'infection par une entérobactérie productrice de BLSE |

| Antibiothérapie de la pyélonéphrite aiguë grave | |
|--|--|
| Antibiothérapie probabiliste | |
| 1^{ère} intention | C3G intra-veineuse (céfotaxime, ceftriaxone) + amikacine |
| Si antécédent de BLSE (infection urinaire ou colonisation urinaire < 6 mois) ou choc septique et au moins un facteur de risque de BLSE ⁵ | Carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine |
| Si allergie aux C3G ou aux carbapénèmes | Aztréonam + amikacine |
| Relais par voie orale adapté aux résultats de l'antibiogramme | |
| Hors BLSE | BLSE |
| Par ordre alphabétique Amoxicilline Amoxicilline - acide clavulanique Céfixime Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) Cotrimoxazole Durée : 10-14 jours | 1^{er} choix - Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) - Cotrimoxazole - Amoxicilline-acide clavulanique (CMI ≤8 mg/L) Pipéracilline-tazobactam (CMI ≤8 mg/L) Céfotaxime (CMI ≤1 mg/L) Ceftriaxone (CMI ≤1 mg/L) Ceftazidime (CMI ≤1 mg/L) Céfépime (CMI ≤1 mg/L) 2^{ème} choix - Témocilline - Céfoxitine (si <i>E. coli</i>) - Aminoside (amikacine, tobramycine, gentamicine) 3^{ème} choix Carbapénème - traitement d'attaque par imipénème ou méropénème - traitement de relais par ertapénème NB : adjonction d'un aminoside à la phase initiale Durée : il n'est pas nécessaire de prolonger la durée de traitement en cas d'infection par une entérobactérie productrice de BLSE |

| Antibiothérapie de la pyélonéphrite aiguë gravidique grave | |
|--|--|
| Antibiothérapie probabiliste | |
| 1^{ère} intention | C3G intra-veineuse (céfotaxime, ceftriaxone) + amikacine |
| Si antécédent de BLSE (infection urinaire ou colonisation urinaire < 6 mois) ou choc septique et au moins un facteur de risque de BLSE ⁵ | Imipénème + amikacine |
| Si allergie aux C3G ou aux carbapénèmes | Aztréonam + amikacine |
| Relais par voie orale adapté aux résultats de l'antibiogramme | |
| Hors BLSE | BLSE |
| Par ordre alphabétique Amoxicilline Amoxicilline - acide clavulanique Céfixime Ciprofloxacine Cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois) | 1^{er} choix - Ciprofloxacine - Cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois) - Amoxicilline-acide clavulanique (CMI ≤8 mg/L) Pipéracilline-tazobactam (CMI ≤8 mg/L) Céfotaxime (CMI ≤1 mg/L) Ceftriaxone (CMI ≤1 mg/L) Ceftazidime (CMI ≤1 mg/L) Céfépime (CMI ≤1 mg/L) |

⁵ Parmi : colonisation urinaire ou infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline-inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie, hospitalisation < 3 mois ou vie en long séjour.

| | | |
|--|--|--|
| Durée : 10-14 jours | 2^{ème} choix | - Céfoxitine (si <i>E. coli</i>) - Aminoside (amikacine, tobramycine, gentamicine) |
| | 3^{ème} choix | Imipénème |
| NB : adjonction d'un aminoside à la phase initiale | | |
| Durée : il n'est pas nécessaire de prolonger la durée de traitement en cas d'infection par une entérobactérie productrice de BLSE | | |

| Antibiothérapie des infections urinaires masculines | |
|--|---|
| Antibiothérapie probabiliste | |
| En cas de sepsis grave ou choc septique | Idem pyélonéphrite aiguë grave |
| En cas de rétention d'urine ou immunodépression grave | Idem pyélonéphrite aiguë avec facteur de risque de complication sans signe de gravité |
| En cas de fièvre ou mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires | Idem pyélonéphrite aiguë avec facteur de risque de complication sans signe de gravité |
| Autres cas | Traitement différé d'emblée adapté à l'antibiogramme |
| Relais adapté aux résultats de l'antibiogramme | |
| Traitements privilégiés | Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine) Cotrimoxazole |
| Autres | Amoxicilline C3G parentérale Aztréonam |
| Durée : 14 jours (voire 21 jours si uropathie, immunodépression grave, traitement autre que fluoroquinolone ou cotrimoxazole) | |

Annexe II: Mécanismes d'action des antibiotiques recommandés par la SPILF dans la prise en charge des infections urinaires et principaux mécanismes de résistance développés par les entérobactéries

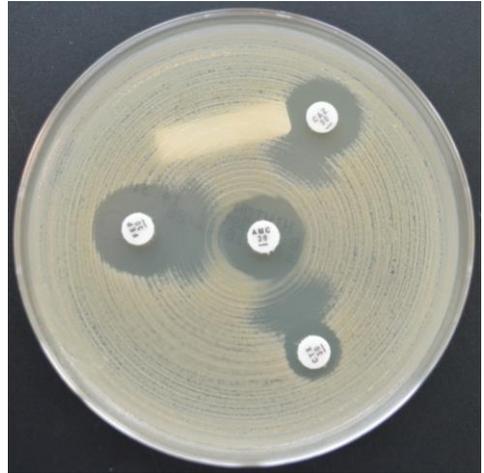
| Antibiotiques | Mécanisme d'action | Mécanismes de résistance |
|--|---|---|
| Bêta-lactamines | <u>Antibiotiques bactéricides actifs sur la paroi bactérienne</u> Inhibition des PLP, enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. | <u>Résistance naturelle</u> Imperméabilité aux pénicillines G et V Enzymes inactivatrices (bêta-lactamases) <u>Résistance acquise</u> Enzymes inactivatrices (bêta-lactamases) Imperméabilité et/ou efflux actif |
| Phosphonopeptides (Fosfomycine – trométamol) | <u>Antibiotique bactéricide actif sur la paroi bactérienne</u> Inhibition de la pyruvyltransférase, enzyme cytoplasmique impliquée dans la synthèse des précurseurs du peptidoglycane. | <u>Résistance acquise</u> Enzyme inactivatrice (glutathion transférase) Imperméabilité (défaut de transport actif par les systèmes GlpT et UhpT) |
| Aminosides | <u>Antibiotiques bactéricides actifs sur la synthèse protéique</u> Inhibition des 3 étapes de la synthèse protéique (initiation, élongation, terminaison) par fixation sur l'ARNr 16S (sous-unité 30S). | <u>Résistance naturelle</u> Enzymes inactivatrices (<i>Providencia</i> et <i>S. marcescens</i>) <u>Résistance acquise</u> Enzymes inactivatrices (acétyltransférases, phosphotransférases, et nucléotidyltransférases) Imperméabilité et/ou efflux actif Modification de la cible (méthylation) |
| Fluoroquinolones | <u>Antibiotiques bactéricides actifs sur la synthèse des acides nucléiques</u> Inhibition de l'ADN gyrase (topo-isomérase II) et de la topo-isomérase IV responsable d'une inhibition de la synthèse de l'ADN. | <u>Résistance acquise</u> Modification de la cible (cible primaire : ADN gyrase, mutation <i>gyrA</i> ou <i>gyrB</i> ; cible secondaire : ADN topo-isomérase IV, mutation <i>parC</i> ou <i>parE</i>) Imperméabilité et/ou efflux actif Protection de la cible (protéines <i>qnr</i>) contribuant à la sélection de mutants de cible Enzymes inactivatrices |
| Nitrofuranes (Nitrofurantoïne) | <u>Antibiotique bactéricide actif sur les acides nucléiques</u> Provoque des coupures et mutations de l'ADN après activation par réduction de leur groupement NO ₂ . | <u>Résistance acquise</u> Inhibition de l'activité de la réductase (mutation chromosomique ou plasmidique) |
| Triméthoprime | <u>Antibiotique bactéricide actif sur la synthèse des acides nucléiques</u> Inhibition de la dihydrofolate réductase indispensable pour la synthèse des acides nucléiques. | <u>Résistance acquise</u> Imperméabilité (mutation porine) Modification de la cible (mutation ou hyperproduction de la dihydrofolate réductase ou enzyme additionnelle) |
| Association sulfamides - triméthoprime | <u>Association bactéricide active sur la synthèse des acides nucléiques</u> Inhibition de la dihydroptéroate synthase indispensable pour la synthèse des acides nucléiques par les sulfamides. | <u>Résistance acquise</u> Imperméabilité (mutation porine) ou efflux Modification de la cible (mutation ou hyperproduction de la dihydroptéroate synthase ou hyperproduction de son substrat, l'acide para-aminobenzoïque) |

Annexe III : Détection des bêta-lactamases à spectre étendu

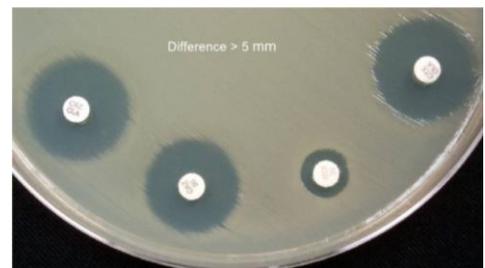
Les tests phénotypiques par diffusion en gélose recommandés par le CA-SFM pour la détection des souches productrices de BLSE reposent sur la mise en évidence d'une synergie entre l'acide clavulanique et le céfotaxime, la ceftazidime ou le céfépime (C3G et C4G) (30).

Les méthodes proposées sont :

- ✓ **Une méthode qualitative** : visualisation d'une image de synergie caractéristique en « bouchon de champagne » entre les disques de ces céphalosporines et l'acide clavulanique distants de 30 mm. Pour voir la synergie en cas d'association à d'autres mécanismes de résistance, il peut être nécessaire de rapprocher les disques ou de réaliser cette recherche sur une gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline (inhibition des céphalosporinases). Pour certaines espèces intrinsèquement très sensibles aux bêta-lactamines (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*), il peut être utile d'éloigner les disques (40-45 mm) pour observer la synergie.

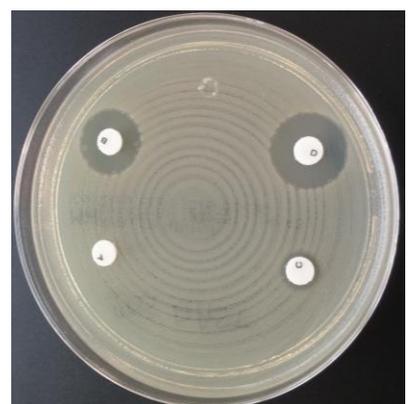


- ✓ **Des méthodes quantitatives** : mesure du diamètre d'inhibition ou de la CMI d'une de ces céphalosporines seule et combinée à l'acide clavulanique. Le test est positif si la différence entre les diamètres d'inhibition est d'au moins 5 mm ou si la CMI diminue d'au moins 3 dilutions.



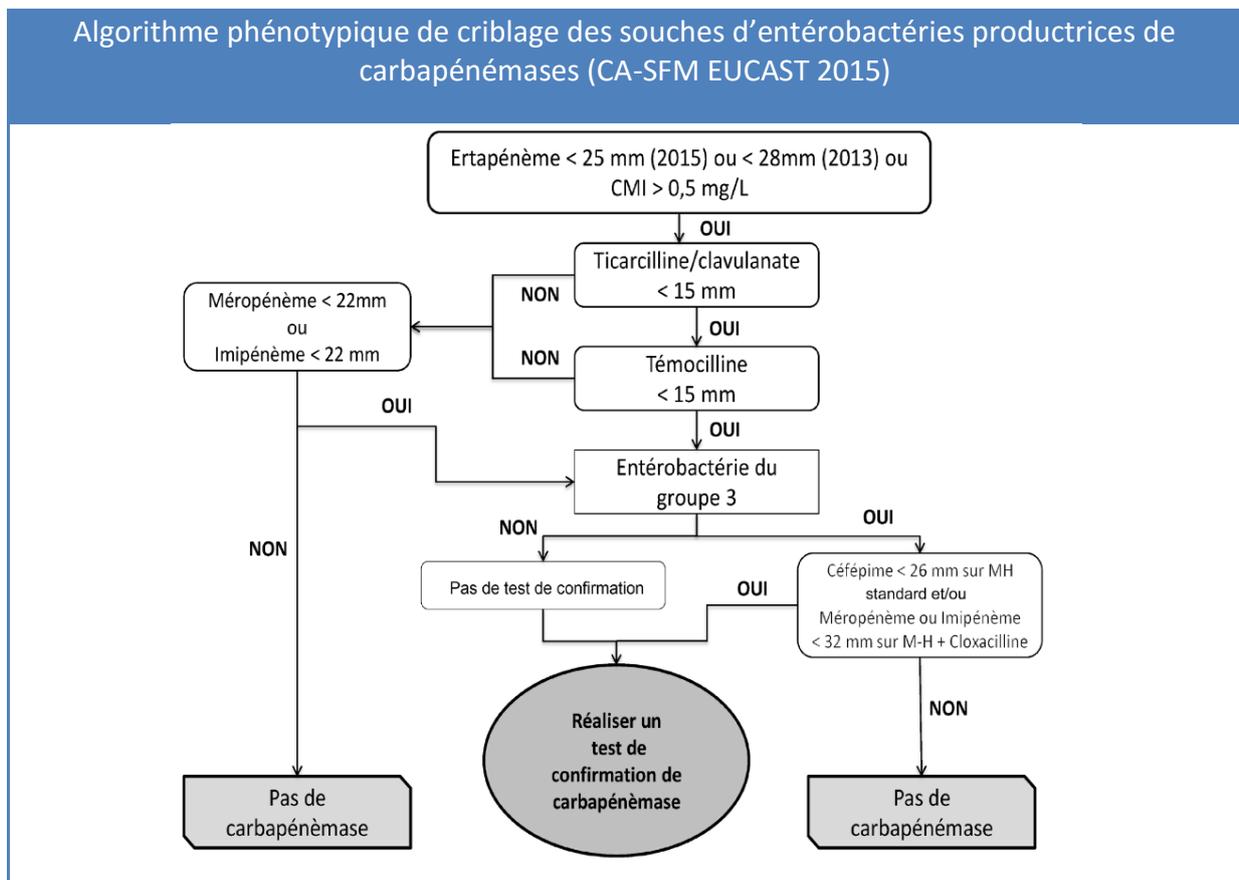
- ✓ Des tests moléculaires pour les cas difficiles

NB : Les disques « AmpC+ESBL detection set » (Mast Diagnostic, Amiens) utilisent un disque contenant du cefpodoxime seul et/ou associé à un inhibiteur de bêta-lactamase et/ou un inhibiteur de céphalosporinase. Des règles de lecture sont fournies pour déterminer si la souche produit une BLSE et/ou une céphalosporinase.



Annexe IV : Détection des carbapénémases

Toute souche d'entérobactérie dont la sensibilité à au moins l'un des carbapénèmes est diminuée, doit être suspecte de production de carbapénémase. En pratique, l'ertapénème est le carbapénème le plus sensible aux carbapénémases : une souche dont le diamètre d'inhibition autour d'un disque d'ertapénème 10 µg est inférieur à 25 mm ou dont la CMI de l'ertapénème est supérieure à 0,5mg/L, doit faire rechercher la production d'une carbapénémase, en particulier en la soumettant à l'algorithme de screening proposé par le CA-SFM (30), puis s'il est positif à un test de confirmation de production de carbapénémase.



Parmi les tests de confirmation, le test de Hodge n'est plus recommandé par le CA-SFM EUCAST car difficile à standardiser (présence de faux positifs pour des souches ayant un défaut d'accumulation des carbapénèmes associé à la production de céphalosporinase et/ou BLSE, et de faux négatifs) : la production d'une carbapénémase par la souche testée permettait à une souche de référence sensible (*E. coli* ATCC 25922) de croître à proximité d'un disque d'ertapénème. Un résultat positif montrait une indentation au niveau de la strie (image en feuille de trèfle).

L'utilisation de disques de méropénème seul et additionné d'inhibiteurs de bêta-lactamases (cloxacilline, inhibiteur de céphalosporinase ; acide dipicolinique ou EDTA, inhibiteurs des métallo-bêta-lactamases ; acide boronique, inhibiteur des carbapénémases KPC) permet de détecter les souches productrices de métallo-bêta-lactamases et KPC et de les différencier des souches associant imperméabilité et hyperproduction de céphalosporinase. Les métalloenzymes de classe B peuvent aussi être détectées par un test à l'EDTA (synergie visible sur des disques combinés ou des bandelettes en gradient de concentration).

En revanche, il n'existe à ce jour pas de test d'inhibition spécifique des carbapénémases de classe D (OXA-48).

Les tests moléculaires restent la référence et sont indispensables pour confirmer la présence et le type de carbapénémase.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Duployez

Prénom : Claire

Titre du mémoire / Thèse : Antibiothérapie des infections urinaires : sensibilité *in vitro* aux bêta-lactamines nouvellement introduites dans les recommandations

Mots-clés : bêta-lactamase à spectre étendu, bêta-lactamines, *Enterobacteriaceae*, grossesse, infections urinaires, mécillinam, témocilline

Résumé

Introduction : Devant la constante évolution de l'épidémiologie bactérienne et de l'état de nos connaissances, la SPILF publie, en décembre 2015, des recommandations actualisées pour la prise en charge des infections urinaires. En outre, deux anciennes bêta-lactamines qui n'étaient plus utilisées bénéficient d'un regain d'intérêt : le pivmécillinam et la témocilline. Notre étude a pour objectif d'évaluer *in vitro* les taux de sensibilité à ces molécules des bactéries responsables des infections pour lesquelles elles sont recommandées ; à savoir les colonisations et cystites aiguës gravidiques pour le pivmécillinam, mais également les cystites simples et à risque de complication pour lesquelles il représente une alternative en cas d'infection par une entérobactérie productrice de BLSE ; et la témocilline dans les pyélonéphrites à entérobactéries productrices de BLSE.

Matériels et méthodes : D'une part, la sensibilité au mécillinam a été évaluée par diffusion en milieu gélosé sur des souches d'*E. coli* isolées d'ECBU de femmes enceintes provenant de douze centres hospitaliers. D'autre part, les sensibilités au mécillinam et à la témocilline ont été évaluées par diffusion en milieu gélosé sur des souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* productrices de BLSE isolées d'ECBU dans trois centres hospitaliers. La CMI de la témocilline a été mesurée sur les souches catégorisées résistantes par la première méthode.

Résultats : La sensibilité globale au mécillinam des souches d'*E. coli* isolées chez les femmes enceintes était de 86,4%. Concernant les souches productrices de BLSE, les sensibilités à la témocilline et au mécillinam étaient respectivement retrouvées à 71,3% et 93,0% pour *E. coli* contre 77,9% et 81,1% pour *K. pneumoniae*.

La détermination de la sensibilité à la témocilline reste complexe pour les laboratoires de microbiologie : absence de concentration critique consensuelle, présence de colonies « squatters » résistantes.

Conclusion : L'efficacité du pivmécillinam et son innocuité pendant la grossesse rendent possible son utilisation pour le traitement documenté des colonisations urinaires et cystites aiguës gravidiques. Son positionnement en deuxième intention dans l'antibiothérapie probabiliste des cystites gravidiques est basé sur des études incluant des souches isolées en situation pathologique et sur les études d'efficacité clinique.

De plus, le pivmécillinam représente une alternative pour le traitement des infections à bactéries multi-résistantes. La témocilline est également fréquemment active sur les entérobactéries productrices de BLSE, mais à un taux permettant d'envisager son utilisation uniquement dans le traitement documenté, avec les concentrations critiques et posologies françaises actuelles.

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur Anne Goffard, Université Lille 2, CHRU Lille

Assesseurs : Madame le Professeur Karine Faure, Université Lille 2, CHRU Lille
Monsieur le Docteur Christian Cattoen, CH Valenciennes
Madame le Docteur Caroline Loïez, CHRU Lille

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne Vachée, CH Roubaix