



**HAL**  
open science

# Colonisations et infections urinaires à entérocoque chez l'homme : analyse clinico-microbiologique de 173 patients

Laure Chauffrey

► **To cite this version:**

Laure Chauffrey. Colonisations et infections urinaires à entérocoque chez l'homme : analyse clinico-microbiologique de 173 patients. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00745679

**HAL Id: dumas-00745679**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745679>**

Submitted on 26 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**ANNEE : 2012**

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**Laure CHAUFFREY**

Née le 28 décembre 1983 à Harfleur

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 OCTOBRE 2012

**COLONISATIONS ET INFECTIONS URINAIRES  
A ENTEROCOQUE CHEZ L'HOMME :  
ANALYSE CLINICO-MICROBIOLOGIQUE DE  
173 PATIENTS**

PRESIDENT DE JURY : Pr François CARON

DIRECTEUR DE THESE : Dr Manuel ETIENNE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

---

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET  
Professeur Benoit VEBER  
Professeur Pascal JOLY  
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUTTRANCOURT - M. BENOZIO -  
J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES - C.  
FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND -  
G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P.  
LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M.  
MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.  
PASQUIS - H. FIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB -  
R. SOYER - B. TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON -  
C. WINCKLER - L.M. WOLF

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe <b>DENIS (Surnombre)</b>	HCN	Physiologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>LAVOINNE</b>	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier <b>LE LOET</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b>	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique



M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Eric <b>VERIN</b>	HCN	Physiologie

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thiery <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

## PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ

UFR      Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR      Sciences humaines - Techniques d'expression

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry BESSON

Chimie Thérapeutique

M. Jean-Jacques BONNET

Pharmacologie

M. Roland CAPRON (PU-PH)

Biophysique

M. Jean COSTENTIN (PU-PH)

Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUS

Biochimie

M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)

Parasitologie

M. Michel GUERBET

Toxicologie

M. Olivier LAFONT

Chimie organique

Mme Isabelle LEROUX

Physiologie

Mme Elisabeth SEGUIN

Pharmacognosie

M. Marc VASSE (PU-PH)

Hématologie

M. Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)

Pharmacologie

M. Philippe VERITE

Chimie analytique

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mlle Cécile BARBOT

Chimie Générale et Minérale

Mme Dominique BOUCHER

Pharmacologie

M. Frédéric BOUNOURE

Pharmacie Galénique

Mme Martine PESTEL-CARON

Microbiologie

M. Abdeslam CHAGRAOUI

Physiologie

M. Jean CHASTANG

Biomathématiques

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB

Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Elizabeth CHOSSON

Botanique

Mlle Cécile CORBIÈRE

Biochimie

M. Eric DITTMAR

Biophysique

Mme Nathalie DOURMAP

Pharmacologie

Mlle Isabelle DUBUC

Pharmacologie

Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

M. Jean-Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
------------------------------	-------------

#### **MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Anne-Marie <b>ANZELLOTTI</b>	Anglais
----------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Bérénice <b>COQUEREL</b>	Chimie Analytique
M. Johann <b>PELTIER</b>	Microbiologie

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation



### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean <b>COSTENTIN</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
M. Jean-Louis <b>PONS</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Marc <b>VASSE</b>	Hématologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## **ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**

### **MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Mario **TOSI**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Serguei **FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **RUAN**

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



**A monsieur le Professeur François Caron,**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour la qualité de votre enseignement, votre intérêt contagieux pour les maladies infectieuses et tropicales, et la confiance que vous m'accordez en m'accueillant au sein de votre service.

Que votre exigence me pousse à être tous les jours meilleure dans mon travail.

**A monsieur le Professeur Hervé Lévesque,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Que votre humanité me reste en mémoire tout au long de ma vie. Rencontrer un grand professeur, si simple et accessible, a été une aide précieuse dans la poursuite de mes études.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A monsieur le Professeur Roland Leclercq,**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous portez à ce travail, et vos publications sur l'entérocoque qui ont aiguisé mon intérêt à ce sujet.

**A monsieur le Professeur Philippe Grise,**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouvez ici l'expression de ma sincère gratitude pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

**A madame le Docteur Martine Pestel-Caron,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements pour votre accueil dans le service de bactériologie, votre enseignement, et les moyens mis en œuvre pour me permettre de réaliser ce travail.

**A monsieur le Docteur Manuel Etienne,**

Tu m'as fait l'honneur de me confier le sujet de cette thèse.

Trouve ici le témoignage de ma sincère gratitude pour ton soutien tout au long de ce travail, tes critiques constructives, ta patience face à mes nombreuses questions lors des visites, tes conseils avisés et ta disponibilité au quotidien, et surtout, ton enthousiasme et ton énergie inépuisables.

Trouve ici l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

**A tous les médecins et toute l'équipe du service de maladies infectieuses et tropicales,**

pour votre enseignement, votre disponibilité, et le plaisir de travailler à vos côtés,  
et en particulier au Docteur Isabelle Gueit, pour ton incroyable culture médicale et générale,  
et ton envie de partager ta riche expérience professionnelle,

**A tous les médecins dont l'enseignement m'a été précieux,**

en particulier les biologistes du service de bactériologie, mais aussi Nicole Cailleux, Ygal Benhamou, David Noël, Isabelle Quatresous, les médecins des services d'urgences, de néphrologie, de réanimation médicale, au CHU de Rouen, et du service de maladies infectieuses au CH de Cayenne,

**A tous les internes que j'ai croisé pendant ces cinq années,**

pour votre soutien, votre amitié,

**A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail,**

en particulier Roland Fabre, Marion David, Elisa et Juliette, pour l'inclusion des souches d'entérocoques, toute l'équipe du laboratoire de bactériologie du CHU de Rouen, pour vos précieux conseils, Olivier Mouterde, pour avoir trouvé quelques articles introuvables, les secrétaires et archivistes aimables, les chefs de service ayant permis l'accès aux dossiers médicaux, les médecins généralistes ou spécialistes ayant participé au recueil de données

**A mes chers parents,**

pour votre soutien tout au long de mes études, vos qualités humaines exceptionnelles, les valeurs que vous avez su m'enseigner, et surtout pour tout votre amour. Restez les mêmes, je vous aime !

**A Brigitte et Jean-Pierre,**

pour votre présence, votre soutien et votre affection,

**A Benjamin,**

pour ton soutien et ta patience tout au long de ce travail, pour ces merveilleuses années passées à tes côtés et pour celles à venir, pour ton écoute attentive, ta sensibilité, ton discernement, ton humour, et pour tout ton amour. Toi seul sais me réchauffer !

**A Joseph, Céline, Paul, Cécile, Lucie,**

pour votre soutien, et tous ces bons moments à vos côtés. J'ai besoin de vous !

**A mes amis,**

en particulier Anne, pour ta fidélité depuis nos premiers pas, (ne t'inquiète pas, pour toi, je ne serais jamais docteur !), Thomas, Cyrielle, Philippe, « CélinéPeton », Loïc, José, (pour les soirées parisiennes à l'occasion des semaines de cours), Naoko, Hélène et Anthony (pour nos goûts communs et les autres...), Charline, Virginie et Fabien, Sandy, Adrien, Mathieu (je n'ai pas viré de bord, j'ai gagné ?), Thomas et Sarah, Romain, Clément, Neko et Marie, David et Gwen, Dol, Anaïs et Jean-Romain, Jackie et Antoine, Nico, Odile, PP et Anne-Sophie, Elise et Gilles, Ozlem et Olivier,... et tous les autres !

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	16
DONNEES DE LA LITTERATURE .....	17
A. Généralités sur les infections urinaires .....	17
B. Généralités sur les entérocoques.....	35
C. Traitement des infections urinaires à entérocoque.....	53
PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	61
MATERIEL ET METHODES .....	63
A. Les patients .....	63
B. Analyse microbiologique .....	65
RESULTATS .....	68
A. Données cliniques.....	68
B. Données paracliniques .....	74
C. Données microbiologiques.....	75
D. Traitement et évolution.....	83
E. Comparaison entre infections et colonisations urinaires.....	88
DISCUSSION .....	91
CONCLUSION .....	101
ANNEXES .....	102
REFERENCES.....	114



## INTRODUCTION

Les infections urinaires se placent au 2<sup>ème</sup> rang des infections bactériennes communautaires, après les infections de l'appareil respiratoire, et au 1<sup>er</sup> rang des infections associées aux soins, représentant 40% d'entre elles [1, 2]. Aux Etats-Unis, on estime que les infections urinaires sont responsables de près de 8 millions de visites médicales annuelles, dont 1,7 million aux urgences [3]. L'incidence est plus élevée chez les femmes, 40 à 50% d'entre elles connaissent au moins un épisode d'infection urinaire au cours de leur vie. D'autres populations à risque d'infection urinaire sont bien identifiées : enfants, femmes enceintes, personnes âgées ou immunodéprimées, ou qui ont une malformation urinaire ou un cathéter urinaire [4].

A l'inverse, les infections urinaires sont plus rares chez l'homme (incidence de 3,78 cas /1000/an) [5]. L'extension potentielle de l'infection à la prostate fait d'elles des infections urinaires compliquées. Leur prise en charge est moins codifiée et plus fréquemment mise en échec, notamment lorsque l'antibiothérapie probabiliste est inadaptée [6]. Le choix de celle-ci est guidé par l'épidémiologie microbienne des infections urinaires, sans que les référentiels ne fassent de distinction de sexe. L'antibiothérapie probabiliste cible ainsi particulièrement *Escherichia coli*, en cause dans 60 à 80% des infections urinaires toutes formes cliniques confondues.

Les entérocoques représentent moins de 5% des causes d'infection urinaire non compliquée chez les femmes [7, 8], mais leur proportion s'élève chez l'homme à 5-10% en communautaire et jusqu'à 15% pour les infections nosocomiales [6, 9-11].

Les infections urinaires masculines à entérocoque ne sont envisagées dans aucun référentiel thérapeutique, et ne font l'objet que de très peu de publications scientifiques. Elles cumulent plusieurs problématiques : une pathogénicité réputée moindre de l'entérocoque et donc des indications de traitement plus difficiles à poser, un nombre restreint de molécules potentiellement actives sur l'entérocoque, et un faible choix d'antibiotiques diffusant suffisamment dans la prostate.

L'objectif de ce travail était de décrire la présentation clinique et microbiologique des infections et colonisations urinaires à entérocoque, d'étudier la prise en charge actuellement proposée aux patients infectés, pour ainsi poser les bases préalables au développement d'une étude thérapeutique prospective.

## DONNEES DE LA LITTERATURE

### A. Généralités sur les infections urinaires

#### 1. Définitions et diagnostic

##### a. Infection et colonisation urinaires

Les sociétés savantes françaises, européennes et américaines s'accordent aujourd'hui pour définir les infections urinaires par l'association d'une bactériurie significative et de symptômes évocateurs d'infection urinaire en l'absence d'autre foyer infectieux [12-14]. Cette association les distingue des colonisations urinaires, qui à l'inverse sont définies par une bactériurie significative sans symptôme associé [13-15]. Selon l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), les symptômes et signes cliniques compatibles avec une infection urinaire peuvent être variés, allant de signes fonctionnels urinaires tels que la pollakiurie ou les brûlures mictionnelles, jusqu'à des symptômes aspécifiques comme la fièvre, les frissons, un malaise, un ralentissement psychomoteur, une confusion chez le sujet âgé, ou encore, chez les patients ayant une atteinte de la moelle épinière, une augmentation de la spasticité ou une dysautonomie [12].

##### b. Leucocyturie

Le seuil de leucocyturie communément admis comme significativement associé à une infection urinaire est de  $10^4$ /ml [13, 14]. Cependant, la leucocyturie n'a pas une bonne valeur prédictive de la présence d'une infection urinaire [12-14]. En effet, c'est un marqueur non spécifique d'inflammation des voies urinaires qui peut être rapporté à différentes étiologies, dont les infections urinaires, la présence d'un cathéter urinaire, une vulvo-vaginite, une néphropathie notamment tubulaire, mais également aux simples colonisations urinaires. Dans une étude américaine comportant 761 patients nouvellement cathétérisés, la leucocyturie moyenne était significativement plus élevée chez les 82 patients (10,8%) ayant une bactériurie que chez ceux ayant une culture urinaire stérile ( $7 \cdot 10^4$  vs  $4 \cdot 10^3$ /ml ;  $p=0,006$ ) [16].

Les bactériuries à entérobactéries sont significativement associées à des taux de leucocyturie plus élevés ( $1,2 \cdot 10^5$  CFU/ml) qu'en cas de bactériurie à staphylocoque coagulase négative, entérocoque ( $4 \cdot 10^4$  CFU/ml), ou levure ( $2,5 \cdot 10^4$  CFU/ml) [16].

L'absence de leucocyturie significative comme critère permettant d'écarter le diagnostic d'infection urinaire est soumise à controverse. Ainsi, dans une revue de la littérature, Wilson et *al.* estiment la valeur prédictive négative (VPN) d'une leucocyturie (recherchée par dosage de la leucocyte estérase) entre 51% et 99% pour détecter une bactériurie [17]. La valeur prédictive négative est très différente selon le type d'infection urinaire. Par exemple, si elle très élevée dans les cystites simples, elle l'est moins pour les prostatites aiguës : Etienne et *al.* rapportent une VPN entre 57% et 64% dans une population de prostatites aiguës bactériennes (proportion de patients sondés non connue) [18]. La leucocyturie peut en effet manquer dans de véritables infections urinaires, notamment chez les patients neutropéniques, lorsque l'ECBU est réalisé trop précocement, ou lorsque les urines ont été étudiées après un délai trop long, les leucocytes ayant pu se lyser dans l'intervalle. Par ailleurs, la valeur prédictive négative des bandelettes urinaires est améliorée par la détection simultanée de la leucocyte estérase et des nitrites, témoignant de la présence d'une nitrate réductase chez la bactérie recherchée [17]. Les entérocoques ne possédant pas de nitrate réductase, la valeur diagnostique de la bandelette urinaire est moindre dans ce type d'infection.

### **c. Concentrations bactériennes urinaires**

Le seuil de bactériurie significative varie selon que l'infection urinaire est une cystite, une pyélonéphrite ou une prostatite, et n'est pas consensuel entre les différentes sociétés savantes. Les recommandations françaises de 2008 définissent différents seuils de concentrations bactériennes urinaires significatives, selon le pouvoir pathogène sur les voies urinaires de la bactérie en cause, le tableau clinique, mais également selon la méthodologie du recueil urinaire. Ainsi, le seuil retenu en cas de recueil standard (2<sup>ème</sup> jet d'urines) sera  $10^3$  UFC/ml pour une cystite à *E. coli*, à une autre entérobactérie ou à *Staphylococcus saprophyticus*,  $10^5$  UFC/ml pour une cystite à entérocoque, et  $10^4$  UFC/ml pour les pyélonéphrites et prostatites [13]. A l'inverse, l'European Association of Urology (EAU) retient les seuils de  $10^3$  UFC/ml pour les cystites simples, de  $10^4$  UFC/ml pour les pyélonéphrites non compliquées et les prostatites, et de  $10^5$  UFC/ml pour les pyélonéphrites compliquées, indépendamment de la bactérie en cause [14]. Lorsque l'ECBU est recueilli par

ponction sus-pubienne, la bactériurie est considérée significative quelle que soit son importance [13, 14].

Chez les patients sondés au long cours ou de façon intermittente, ou chez lesquels le cathéter urinaire a été retiré depuis moins de 48 heures, le seuil retenu par l'IDSA est de  $10^3$  UFC/ml [12]. Idéalement, l'ECBU chez un patient sondé devrait être réalisé juste après le changement de sonde urinaire, pour minimiser la contamination par les bactéries adhérant à l'intérieur du cathéter [19].

En l'absence de symptômes, les concentrations bactériennes urinaires permettant de retenir le diagnostic de colonisation plutôt que de contamination du prélèvement varient selon les sociétés savantes. Les recommandations françaises utilisent le seuil de  $10^5$  UFC/ml pour définir les bactériuries asymptomatiques lors de la grossesse, tandis que la notion de seuil disparaît en dehors de cette condition [13]. L'EAU retient le diagnostic de colonisation urinaire lorsque 2 prélèvements urinaires répétés à  $> 24$  heures d'intervalle retrouvent une même espèce bactérienne à un taux  $\geq 10^5$  UFC/ml [14]. Enfin, l'IDSA définit une bactériurie asymptomatique par un seuil de  $10^3$  UFC/ml en cas de recueil par sondage,  $10^5$  UFC/ml en cas de recueil standard, en ajoutant la notion de répétition chez les femmes (bactérie isolée identique sur 2 prélèvements consécutifs) [15]. Chez les hommes, la valeur diagnostique d'une bactériurie semble meilleure. Gleckman et *al.* ont étudié 59 hommes asymptomatiques ayant une culture du 2<sup>ème</sup> jet urinaire positive à *E. coli*  $\geq 10^5$  UFC/ml. Un nouvel ECBU prélevé 1 semaine plus tard montrait dans 58/59 cas les mêmes résultats [20].

Ces différences traduisent toute la difficulté dans l'interprétation d'une bactériurie et expliquent pourquoi ces seuils doivent toujours être interprétés en fonction des symptômes et du contexte clinique [13, 14].

Une synthèse des recommandations des différentes sociétés savantes concernant le seuil des concentrations bactériennes urinaires significatives dans les infections et colonisations urinaires est proposée dans le tableau 1.



**Tableau 1.** Seuils (UFC/ml) des concentrations bactériennes urinaires significatives retenus par les différentes sociétés savantes.

	Méthode de recueil des urines	Bactérie	Afssaps* [13]	SPILF** [21]	EAU [14]	IDSA [12, 15]
Colonisations	2 <sup>ème</sup> jet					≥ 10 <sup>5</sup>
	Par sondage		NP***	≥ 10 <sup>3</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>3</sup>
	Sur sonde					NP
	Collecteur pénien					≥ 10 <sup>5</sup>
Cystites		Entérobactéries et	≥ 10 <sup>3</sup>		≥ 10 <sup>3</sup>	
		<i>S. saprophyticus</i>				
		Entérocoque	≥ 10 <sup>5</sup>			
Pyélonéphrites	2 <sup>ème</sup> jet		≥ 10 <sup>4</sup>		≥ 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> ****	NP
	Sur sonde				≥ 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>3</sup>
Prostatites	Sur sonde (ou cathéter retiré depuis		NP	≥ 10 <sup>3</sup>		≥ 10 <sup>3</sup>
	≤ 48 h ou sondage intermittent)				≥ 10 <sup>4</sup>	
	2 <sup>ème</sup> jet		≥ 10 <sup>4</sup>			NP
Tout type	Cathéter suspubien		≥ 10		≥ 10	≥ 10 <sup>3</sup>

\* infections communautaires uniquement (infections urinaires sur sonde, sur vessie neurologique et prostatites chroniques exclues)

\*\* infections nosocomiales \*\*\* Non précisé \*\*\*\* 10<sup>4</sup> si non compliquée, 10<sup>5</sup> si compliquée

#### **d. Prostatites**

Le diagnostic de prostatite est non seulement difficile mais aussi peu précis car il rassemble des entités très hétérogènes. La classification actuellement utilisée, proposée par le National Institute of Health (NIH) [22], porte à la fois sur les prostatites d'origine bactérienne mais également d'autres entités dont la physiopathologie est mal connue (annexe 1).

Les infections urinaires masculines sont classées selon leur durée d'évolution. Une prostatite aiguë est définie arbitrairement par une durée des symptômes inférieure à 3 mois, à l'inverse d'une prostatite chronique définie par des symptômes évoluant depuis plus de 3 mois [13, 14].

La présentation clinique est généralement bruyante en cas de prostatite aiguë, associant signes fonctionnels urinaires, signes cliniques locaux (douleur pelvienne, rétention d'urine) et systémiques (fièvre, frissons, malaise) [5, 23]. Dans une série de 371 prostatites aiguës bactériennes, les patients présentaient, par ordre de fréquence : fièvre (80%), sensibilité prostatique au toucher rectal (63%), brûlures mictionnelles (54%), pollakiurie (52%), douleur pelvienne (43%), frissons (35%), dysurie (30%), rétention aiguë d'urine (23%), et hématurie macroscopique (17%) [6]. Dans cette étude, les patients  $\geq 50$  ans avaient moins de brûlures mictionnelles, moins de douleur au toucher rectal et moins d'hématurie (données non publiées).

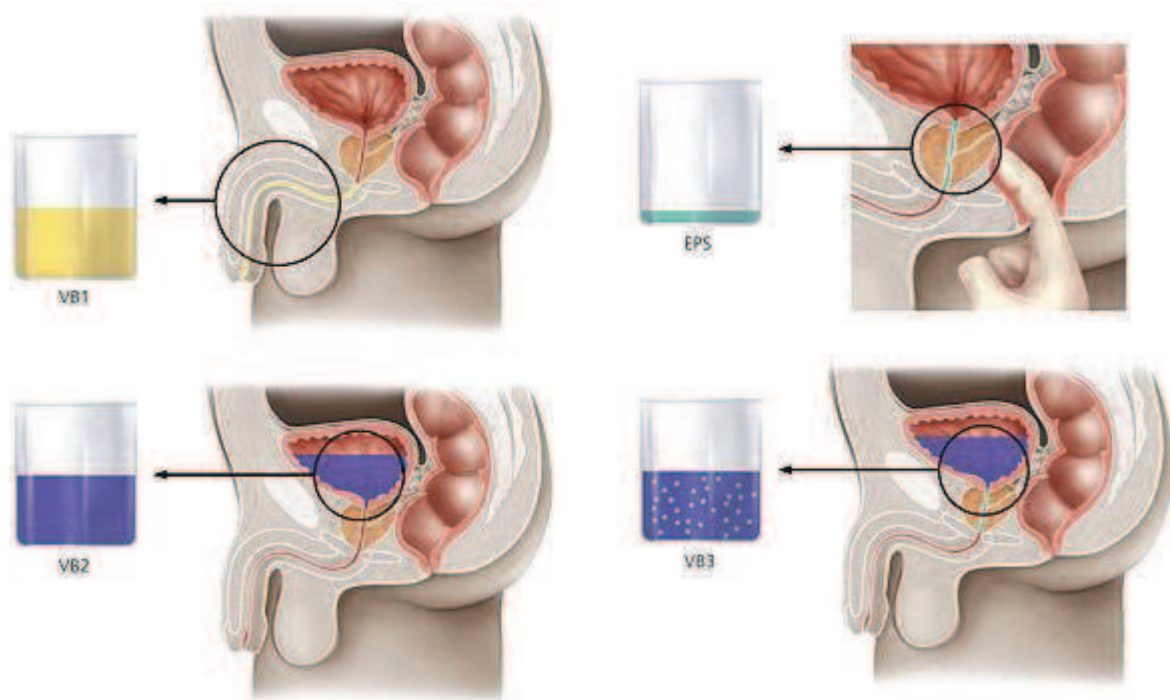
L'examen clinique a une faible sensibilité pour le diagnostic de prostatite, comme le soulignent les auteurs d'études incluant des prostatites aiguës bactériennes : une sensibilité à la palpation prostatique est retrouvée selon les séries dans 9% à 68% des cas [6, 24, 25].

Les prostatites chroniques bactériennes se présentent classiquement sous la forme d'épisodes aigus récurrents, le même microorganisme étant retrouvé à chaque rechute, en raison de la persistance de ce germe dans la prostate [22]. Entre chaque épisode, les patients peuvent être asymptomatiques, ou présenter des signes plus frustrés (douleur à l'éjaculation, pesanteur pelvienne) sans atteinte systémique associée [5, 9, 23]. Les symptômes les plus spécifiques pour le diagnostic de prostatite chronique (ou syndrome douloureux pelvien chronique) sont une gêne ou douleur périnéale, ou lors de l'éjaculation [26].

L'examen cyto bactériologique des urines après un recueil fractionné décrit par Meares et Stamey (figure 1) est la méthode de référence pour le diagnostic des prostatites chroniques [27]. Le lien entre la classification du NIH et les résultats de l'épreuve de Meares et Stamey n'est pas défini précisément. Par exemple, la présence de leucocytes dans les urines du 2<sup>ème</sup> jet

dans les prostatites chroniques inflammatoires (classe IIIA) est variable selon les auteurs (annexe 1). L'épreuve de Meares et Stamey est en pratique simplifiée, par la réalisation de 2 et non 4 prélèvements urinaires, un avant et un après massage prostatique, cette technique ayant montré une bonne concordance avec la méthode de référence [23]. Ce test est par ailleurs contre-indiqué en cas suspicion de prostatite aigüe bactérienne, afin de limiter le risque de décharge bactérienne.

L'élévation du taux de PSA (prostate-specific antigen) n'est pas spécifique d'une étiologie infectieuse. Il peut être augmenté dans d'autres atteintes prostatiques comme l'hypertrophie bénigne, le cancer, ou même après la pose d'une sonde urinaire. Son dosage n'est donc pas recommandé pour le diagnostic de prostatite [13].



**Figure 1.** L'épreuve de Meares et Stamey "4-glass test" (EPS = expressed prostatic secretions; VB = voided bladder.) D'après Sharp et *al.* [23] Les 4 échantillons recueillis sont les urines urétrales, vésicales, les sécrétions prostatiques et les urines après massage prostatique.

## 2. Epidémiologie

### a. Infections urinaires

Les infections urinaires se placent au 2<sup>ème</sup> rang des infections bactériennes communautaires (après les infections de l'arbre respiratoire) et au 1<sup>er</sup> rang des infections bactériennes nosocomiales. Si l'ensemble des données scientifiques confirme une fréquence élevée des infections urinaires, les divergences notées dans les définitions retenues (symptômes ou non, seuils de leucocyturie et de bactériurie), les populations étudiées (hommes, femmes, enfants, personnes âgées), et les sources de données (laboratoires ou services hospitaliers, laboratoires ou cabinets médicaux de ville) rendent difficile l'extraction de données épidémiologiques précises. En particulier, la majorité des études sur les infections urinaires incluent tous les patients ayant une bactériurie significative, qu'ils soient symptomatiques ou non, et ainsi ne distinguent pas les infections des colonisations urinaires [11, 28-34].

Aux Etats-Unis, les infections urinaires représentaient en 2006-2007 plus de 8 millions de consultations médicales par an, soit 0,7% de l'ensemble des consultations, dont environ 24% avaient lieu aux urgences [35]. Elles surviennent 2 à 3 fois plus fréquemment chez les femmes, à l'exception des premiers mois de la vie, où elles témoignent généralement de malformations urinaires, plus répandues chez les garçons [4]. Une femme sur 3 a déjà eu une infection urinaire avant l'âge de 25 ans, et 40 à 50% d'entre elles connaîtront au moins un épisode au cours de leur vie [4]. Les pyélonéphrites simples sont moins fréquentes que les cystites simples (ratio = 1/28) ; leur incidence annuelle est estimée à 25 cas pour 10000 femmes entre 15 et 34 ans [7], et les récurrences sont fréquentes : 24% des jeunes femmes récidivent dans les 6 mois suivant un 1<sup>er</sup> épisode de cystite simple (récidive avec un autre pathogène plus fréquente que rechute avec le même *E. coli*, 16% versus 8%) [36].

Chez les enfants, le risque de faire une infection urinaire avant la puberté est estimé à 3% chez les filles et 1% chez les garçons. Le risque de récurrence est également élevé. Chez les enfants ayant un 1<sup>er</sup> épisode avant l'âge d'un an, le risque de récurrence dans les 3 années suivantes est estimé à 35% pour les garçons et 32% pour les filles [4]. Chez les garçons de moins de 6 mois, la circoncision est un facteur protecteur contre les infections urinaires (risque 12 fois plus élevé chez les non-circoncis) [4].



## **b. Infections urinaires masculines**

Chez les hommes, la littérature regroupe sous le terme de prostatite un ensemble très hétérogène de pathologies : prostatites bactériennes aiguës ou chroniques, prostatites non infectieuses. Si l'on prend en compte la classification des prostatites proposée par le National Institute of Health [22] (annexe 1), environ 25% des hommes auront une prostatite au cours de leur vie, les prostatites bactériennes représentant moins de 10% d'entre elles, réparties en 5 à 10% de formes chroniques et 1 à 3% de formes aiguës bactériennes [5, 9].

Le NIH-CPSI (NIH Chronic Prostatitis Symptom Index) [37] est un questionnaire développé pour quantifier l'intensité des symptômes chez les patients souffrant de prostatite chronique. Il permet une évaluation standardisée de l'évolution des symptômes dans les études thérapeutiques, et est également utilisé à visée diagnostique. La prévalence des symptômes de prostatite chronique évaluée chez 1273 hommes d'âge moyen de 58 ans était de 10,5% [26]. Dans cette étude, les hommes symptomatiques avaient une détérioration de leur qualité de vie nettement plus marquée (score moyen de qualité de vie de 4,9 versus 2,5 ;  $p < 0,001$ ). Les symptômes associés à une moindre qualité de vie étaient, par ordre d'importance : pollakiurie, sensation de vidange vésicale incomplète, fréquence de la douleur, intensité de la douleur.

L'incidence des prostatites augmente avec l'âge, en lien avec la pathologie prostatique, notamment obstructive. L'augmentation du risque de prostatite est estimée à 8% par tranche d'âge de 5 ans [5].

Environ 10% des prostatites aiguës bactériennes surviennent après un geste urologique invasif. Dans un travail rétrospectif incluant 1339 patients qui avaient eu une biopsie prostatique, 28 patients (2,1%) développaient une prostatite aiguë après l'intervention, malgré une antibioprofylaxie par ciprofloxacine [38].

Les prostatites aiguës bactériennes se compliquent dans environ 2% des cas d'un abcès prostatique, et 5% évoluent vers une forme chronique [9].

### c. Etiologie des infections urinaires

L'étiologie des infections urinaires diffère selon le terrain. *Escherichia coli* domine l'épidémiologie des infections urinaires communautaires. Dans un travail italien récent analysant 13820 prélèvements urinaires communautaires (colonisations et infections), ce pathogène représentait 68% des isolats. *Klebsiella pneumoniae* (8,8%), *Enterococcus faecalis* (6,3%), *Proteus mirabilis* (5,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%), et *Streptococcus agalactiae* (2,3%) étaient également isolés [33]. Les auteurs se sont intéressés aux étiologies en fonction de l'âge et du sexe des patients et notent que la place d'*E. coli* est beaucoup moins importante chez les hommes  $\geq 60$  ans (52,2%) et les enfants  $\leq 14$  ans (51,3%). A l'inverse, *P. mirabilis* est très fréquent chez les garçons  $\leq 14$  ans (21,2%), et *E. faecalis* et *P. aeruginosa* sont des étiologies importantes chez les hommes  $\geq 60$  ans (11,6% et 7,8% respectivement).

L'épidémiologie des infections urinaires nosocomiales diffère notablement. Une étude réalisée en 2000 dans 25 pays d'Europe estimait leur incidence à 3,55 épisodes /1000 patients-jour et leur prévalence à 10,65/1000 patients [29]. Cent quatre-vingt-sept patients (62,8%) étaient porteurs d'un cathéter urinaire et seulement 78,5% d'entre eux avaient un système de drainage clos. Les microorganismes les plus rencontrés étaient *E. coli* (30,6%), *Enterococcus spp* (14,1%), *Candida albicans* (12,9%), *Klebsiella spp* (10%), *P. aeruginosa* (8,2%), *Proteus spp* (7,4%), *Enterobacter spp* (4,1%), et *Staphylococcus aureus* (3,5%).

L'épidémiologie de la résistance bactérienne est en constante évolution, notamment en lien avec la prescription d'antibiotiques. Actuellement, l'épidémiologie des infections urinaires est marquée par l'émergence de 2 types de situations préoccupantes :

- les souches communautaires d'*Escherichia coli* sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE), qui sont passées de 1,7% des isolats urinaires communautaires en Grèce entre 2005 et 2007 à 3,5% entre 2008 et 2010 ( $p=0,0005$ ) [39].
- les infections urinaires nosocomiales, au cours desquelles les pathogènes prédominants (entérobactéries, entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*) ont des taux de résistance élevés.

En particulier, le pourcentage de résistance à la vancomycine des *E. faecium* aux Etats-Unis est passé de 0% au début des années 80 à plus de 80% en 2007 [40]. En Europe, en 2007, la résistance à la vancomycine concernait de 1% (pays scandinaves) à  $> 30\%$  des souches d'entérocoques (Grèce, Irlande) [40].

#### **d. Infections urinaires masculines à entérocoque**

Peu d'études permettant de décrire l'épidémiologie des infections urinaires masculines à entérocoque ont pu être retrouvées dans les revues référencées dans Medline®. Les données sont le plus souvent issues d'articles ne faisant pas la distinction ni entre hommes et femmes, ni entre infections et colonisations urinaires.

Les entérocoques représentent globalement 5 à 10% des infections urinaires de l'homme [6, 9, 10], mais leur fréquence est plus élevée dans certaines circonstances.

Tout d'abord, parmi les infections urinaires nosocomiales, la part des entérocoques est plus importante : dans une étude rétrospective française comportant 371 prostatites aiguës bactériennes, les entérocoques étaient incriminés dans 16 cas, soit 6% [6], la moitié d'entre eux étant d'origine nosocomiale. L'entérocoque était donc responsable de 8/295 prostatites communautaires (4%) et 8/76 prostatites nosocomiales (14%), cette différence n'étant cependant pas significative. Un travail canadien réalisé dans différents services de soins intensifs (réanimations médicale, chirurgicale et cardiaque) montrait que l'entérocoque représentait 15% (57/356) des bactériuries, plaçant ce pathogène au 3<sup>ème</sup> rang après *E. Coli* et *Candida albicans* [11]. Les auteurs mentionnaient que plus de 90% des patients avaient une sonde urinaire. Dans cette étude, il n'existait pas d'association significative en analyse multivariée entre la présence d'une infection urinaire et la mortalité, cependant on note qu'aucune donnée clinique n'était prise en compte, et qu'une infection urinaire était définie par un critère biologique seul (bactériurie de 1 ou 2 microorganismes  $\geq 10^5$  UFC/ml), ne permettant pas de distinguer les colonisations urinaires des infections.

La part des entérocoques dans les infections nosocomiales semble en augmentation. Kang et *al.* se sont intéressés à l'évolution des pathogènes retrouvés dans les infections nosocomiales entre 1980 et 2008 en Caroline du Nord. La fréquence des entérocoques a augmenté de 3,8% globalement (8,1% en 1980-84, 5,8% en 1985-89, 10,7% en 2005-2008), et surtout dans les infections urinaires, définies dans ce travail par une bactériurie associée à au moins 1 symptôme, ou elles augmentaient de 5,7% en 28 ans [41].

L'entérocoque est également incriminé comme un pathogène potentiel dans les prostatites chroniques. Dans une étude prospective incluant 65 cas de prostatites chroniques diagnostiquées par la présence de leucocytes dans les sécrétions prostatiques associés à une concentration bactérienne  $\geq 10^3$  UFC/ml dans les urines ou les sécrétions prostatiques recueillies après massage prostatique, 16 (22,8%) étaient dues à un entérocoque (2<sup>ème</sup> rang

après *E.coli*) [42]. Certains auteurs, notamment en Italie, le placent même au 1<sup>er</sup> rang des étiologies de prostatite chronique [43, 44].

D'autre part, les entérocoques semblent être particulièrement en cause au cours des infections urinaires survenant chez les transplantés rénaux. Golebiewska et *al.* ont recueilli 1170 ECBU chez 89 transplantés rénaux entre janvier et décembre 2009. Globalement, *E. faecium* était le pathogène le plus fréquemment retrouvé avec *E. coli*, et tout particulièrement pendant le 1<sup>er</sup> mois après la transplantation, où les 3 principales bactéries étaient *E. faecium*, (n=24, 33%), puis *E. coli* et *E. faecalis* [45]. Néanmoins, les auteurs précisent que dans l'ensemble, 65% des infections urinaires étaient asymptomatiques, et que les épisodes symptomatiques étaient plus importants après le 1<sup>er</sup> mois de transplantation, précisément au moment où la part des entérocoques diminue. Parmi les 49 patients concernés par une infection urinaire, 33 (67%) ont présenté au moins 2 épisodes (extrême = 8 épisodes chez un même patient). Pour 27 d'entre eux (82%), au moins un des épisodes était symptomatique. Aucun entérocoque n'était rapporté parmi les 5 épisodes d'urosepsis, définis par un ECBU et une hémoculture positifs au même germe. En analyse multivariée, seul le sexe féminin était significativement associé à la présence d'une bactériurie (symptomatique ou non). On note tout de même que les 7 patients ayant une anomalie urologique après transplantation (reflux vésico-urétéral, rétrécissement de la jonction vésico-urétérale) ont présenté des bactériuries récurrentes. Dans cette étude polonaise, les transplantés rénaux ont reçu systématiquement 7 à 10 jours de ceftriaxone en péri-opératoire, ce qui pourrait expliquer en partie la forte proportion d'entérocoques observés le 1<sup>er</sup> mois, cependant, cela n'explique pas la nette prédominance des *E. faecium* parmi les entérocoques. Par ailleurs, tous les patients ayant un ECBU positif recevaient une antibiothérapie, y compris en cas de bactériurie asymptomatique. Cela pourrait expliquer le faible taux d'infections symptomatiques. Cependant, ces patients ayant déjà eu des épisodes de bactériurie asymptomatique, pourtant traités, ont développé plus d'infections urinaires symptomatiques par la suite que les patients jamais colonisés par le passé, suggérant que le traitement des bactériuries asymptomatiques échouait à prévenir le risque infectieux.

Lloyd et *al.* ont comparé des patients (hommes et femmes) ayant une bactériurie à entérocoque avec des patients porteurs d'un autre pathogène afin de rechercher les facteurs de risque de colonisation urinaire à entérocoque. Ce travail met en évidence qu'une exposition récente (dans les 30 derniers jours) à une antibiothérapie était plus fréquente chez les patients ayant une infection ou colonisation urinaire à entérocoque (78% vs 41%), cette différence n'étant cependant pas statistiquement significative [46].

D'autres auteurs se sont intéressés aux facteurs favorisant les infections ou colonisations à entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Une étude américaine a comparé 145 *E. faecium* résistants à la vancomycine (cas), à 145 *E. faecium* sensibles à la vancomycine (témoins), inclus entre mars 1990 et décembre 1992. La majorité des entérocoques provenaient de prélèvements urinaires (40%), de plaies (31%) et d'hémocultures (11%), sans qu'il existe de différence significative entre les cas et les témoins concernant le site d'origine. Tous les cas avaient une acquisition considérée comme nosocomiale (134 hospitalisations depuis plus de 72 heures, les 11 cas restant ayant une histoire d'hospitalisation dans les 2 mois précédents), tandis que 28 témoins avaient les critères d'acquisition communautaire. La résistance à la vancomycine était significativement associée à un âge  $\geq 50$  ans (OR=3,5), avec un âge médian de 67 ans pour les cas, et de 46 ans pour les témoins. En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à l'acquisition d'un ERV étaient une durée d'hospitalisation entre l'admission et la réalisation du prélèvement  $\geq 7$  jours (OR=2,06), un transfert intrahospitalier au cours du séjour (OR=1,73), une antibiothérapie préalable par vancomycine ou céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (OR=2,35 et 1,93 respectivement), et enfin, une durée d'utilisation de la vancomycine  $\geq 7$  jours (OR=1,87) [47]. Cette étude plaide en faveur d'une origine multifactorielle de l'acquisition d'ERV. Dans ce travail, il n'existait pas de différence significative de mortalité entre les cas et les témoins après stratification sur l'âge.

L'ensemble de ces études mêlait colonisations et infections urinaires. De rares études ont essayé de différencier ces 2 entités : la proportion d'infection retrouvée variait alors selon les études de 45% à 65% [45-47].

Très peu de données ont été retrouvées par une recherche dans la base de données Medline® concernant l'évolution et la mortalité des infections urinaires à entérocoque. La majorité des études pronostiques s'intéressent aux bactériémies à entérocoques, dont la mortalité est élevée, estimée entre 34 et 68% [48]. Patterson et *al.* ont étudié l'évolution de 110 patients ayant une infection sévère à entérocoque (endocardites, bactériémies, ostéoarthrites, méningites...) parmi lesquels 14 (13%) avaient une infection urinaire (12 urosepsis et 2 abcès rénaux). Dans 64% des cas, l'évolution clinique était favorable. Une rechute et une réinfection étaient diagnostiquées dans 6,8% des cas. Enfin, 23% des patients sont décédés, parmi lesquels 3 décès étaient secondaires à l'infection à entérocoque [48]. Les facteurs associés à un mauvais pronostic en analyse multivariée étaient un score APACHE II de sévérité clinique à l'admission élevé et une résistance à l'ampicilline.

### 3. Physiopathologie

#### a. Défenses naturelles

De nombreux mécanismes physiologiques de défense limitent le risque d'infection urinaire. A l'exception de la partie distale de l'urètre, colonisée par des germes de la flore cutanée, digestive, et vaginale chez les femmes, l'appareil urinaire est normalement stérile. Les infections urinaires sont généralement secondaires à une ascension de ces bactéries, de l'urètre colonisé jusqu'à la vessie, puis parfois via les uretères jusqu'aux reins. Les infections d'origine hématogène, par exemple secondaires à une bactériémie à *Staphylococcus aureus*, sont rares. Le réservoir principal des pathogènes urinaires est le tube digestif de l'homme, et dans une moindre mesure, sa flore cutanée et génitale [1]. La longueur de l'urètre est un premier mécanisme de défense, expliquant l'incidence nettement plus faible des infections urinaires chez les hommes. Le rinçage mécanique de l'urètre lors des mictions et des éjaculations est également un moyen naturel de protection. Par ailleurs, les caractéristiques physiques et chimiques de l'urine empêchent la croissance de la majorité des bactéries de la flore urétrale. Certaines glycoprotéines (par exemple, la protéine de Tamm-Horsfall) ou certains oligosaccharides, physiologiquement présents dans les urines agissent comme des récepteurs solubles pour les bactéries et favorisent ainsi leur clairance urinaire. Malgré tout, si une bactérie réussit à coloniser la muqueuse vésicale, l'intégrité de celle-ci doit empêcher l'invasion tissulaire. De plus, des inhibiteurs de l'adhésion bactérienne sont présents à la surface de l'urothélium. Enfin, il existe des phénomènes de bactéricidie locale, de mécanisme inconnu, et d'exfoliation des cellules urothéliales infectées, contribuant aussi à la lutte antibactérienne naturelle. L'invasion bactérienne vers les reins est limitée par le sphincter vésico-urétéral, ainsi que le flux permanent de l'urine pyélique. Chez l'homme, la prostate participe également aux mécanismes de défense, en sécrétant certaines substances ayant un effet antibactérien [49].

Les infections urinaires résultent d'un déséquilibre entre ces défenses naturelles et la virulence de la souche bactérienne.

## **b. Infections urinaires associées aux soins**

Les infections liées aux soins, sont favorisées par l'altération des mécanismes naturels de défense. Elles surviennent majoritairement chez des patients porteurs d'un cathéter urinaire. Dans une étude européenne incluant 298 épisodes d'infections urinaires nosocomiales (définies par une bactériurie  $\geq 10^5$  UFC/ml ou d'une fungurie  $\geq 10^5$  UFC/ml), 62,8% des patients avaient un cathéter urinaire [29]. Le développement d'une bactériurie sur sonde se fait par voie endoluminale, (mécanisme nettement moins fréquent depuis l'utilisation de systèmes clos) ou extraluminale péri-urétrale tardive, par migration par capillarité le long du cathéter des bactéries de la flore urétrale. La prévalence de la bactériurie augmente avec la durée de cathétérisation, et approche les 100% après 30 jours [49]. Le risque infectieux lors de la pose de la sonde est moindre, de moins de 1% en pathologie communautaire à 20% chez des patients hospitalisés [49]. La présence d'un cathéter urinaire contribue également à pérenniser l'infection : urothélium endommagé par la sonde urinaire, formation de biofilm bactérien à la surface de la sonde, Enfin, chez le patient sondé, la vidange vésicale n'est pas complète, et le résidu urinaire permanent favorise la multiplication bactérienne [2].

Plus rarement, les infections urinaires nosocomiales surviennent après un geste invasif sur les voies urinaires (cystoscopie, geste chirurgical). Dans 20% des infections urinaires nosocomiales, aucun facteur favorisant évident n'est retrouvé [2, 29].

## **c. Infections urinaires chez l'homme : l'atteinte prostatique est-elle constante ?**

De nombreux éléments incitent à penser que l'infection urinaire masculine s'accompagne d'une infection prostatique par reflux rétrograde d'urine infectée dans les canaux prostatiques.

L'existence d'un reflux des urines vers les canaux prostatiques a été suggérée dès 1927, lorsque Thomas et Robert ont mis en évidence une association entre calculs urinaires et prostatiques (incidence élevée -16.4%- de calculs urinaires chez les patients ayant un diagnostic radiologique de calculs prostatiques). Cette hypothèse est supportée par les travaux de Kirby et *al.* en 1982, dans une série de 3 expériences : dans un premier temps, des particules de carbone ont été injectées à des cadavres par voie suspubienne, jusqu'à atteindre une pression intravésicale de 50cmH<sub>2</sub>O, maintenue pendant 20 minutes. L'analyse



macroscopique et microscopique des prostates ensuite réséquées révélait dans tous les cas (n=10) un reflux intracanalair de carbone (figure 2) [50]. L'expérience a ensuite été reproduite chez 10 hommes qui allaient avoir une prostatectomie : après instillation par cathétérisme vésical rétrograde des particules de carbone et miction des patients, ceux-ci étaient opérés. Pour 7 d'entre eux (70%), l'analyse histologique objectivait du carbone dans les canaux prostatiques. Enfin, cette manœuvre était répétée chez 5 patients souffrant de prostatite chronique abactérienne ; 72 heures après l'instillation, un massage prostatique était réalisé. Les sécrétions recueillies contenaient de nombreux macrophages ayant phagocyté les particules de carbone.



**Figure 2.** Coupe de prostate humaine mettant en évidence le reflux intracanalair de carbone. D'après Kirby et *al.* [50]

Dans un modèle expérimental de prostatite à *E. coli* chez des rats infectés par voie ascendante, Nickel et *al.* ont montré qu'à la phase de prostatite aiguë, les acini et les canaux excréteurs contiennent de nombreux polynucléaires et bactéries [51]. L'étude anatomopathologique à la phase de prostatite chronique retrouve les bactéries et les polynucléaires en nombre moins élevé, mais toujours présents au niveau des acini et des

canaux excréteurs. L'espace interstitiel est à ce stade envahi de tissu fibreux et d'un infiltrat lymphocytaire. Le site primaire de l'infection semble donc être les sécrétions prostatiques dans la lumière des acini plutôt que l'espace interstitiel, confortant l'hypothèse d'une infection par voie rétrograde.

Des arguments radiologiques confortent l'hypothèse d'une atteinte prostatique fréquente : en effet, Ulleryd et *al.* ont montré que la majorité des hommes présentant une prostatite aigüe diagnostiquée par une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , des signes fonctionnels urinaires et une culture urinaire positive, avaient un volume prostatique augmenté en phase aigüe, témoignant d'une inflammation glandulaire [24]. Parmi les 67 patients, 55 ont eu une échographie prostatique par voie transrectale comparative à 3 mois d'intervalle : après traitement antibiotique, une diminution significative du volume prostatique médian était alors observée, passant de 49 ml [14-104 ml] à 35 ml [15-91 ml] ( $p < 0,001$ ). Les auteurs ont également étudié l'évolution des PSA chez les 70 patients inclus. Le taux initial était élevé dans 58/70 cas (83%). Parmi les 55 patients ayant un 2<sup>ème</sup> dosage à 3 mois, 51 (soit 93%) avaient une diminution du taux de PSA  $> 25\%$ . Considérant qu'une diminution du taux de PSA  $> 25\%$  à 3 mois ou une diminution du volume prostatique  $> 10\%$  à 3 mois signaient une atteinte prostatique initiale, les auteurs concluaient que 94% des hommes (46/49 patients ayant un dosage de PSA et une échographie à 3 mois) avaient une prostatite associée.

Les auteurs d'une étude portant sur l'intérêt de la scintigraphie aux leucocytes marqués par l'Indium dans les prostatites aigües semblent au contraire décrire des cas d'infections urinaires masculines sans prostatite associée [52]. En effet, 10 patients ayant une prostatite aigüe clinique (fièvre, sensibilité au toucher prostatique, leucocyturie) avaient une absorption prostatique des leucocytes en phase aigüe, qui disparaissait dans 9/10 cas après le traitement, et diminuait nettement dans le dernier cas. A l'inverse, 5 autres patients dont la prostate était indolore au toucher rectal n'avaient pas de fixation prostatique mais une fixation au niveau rénal. Une seconde étude utilisant la scintigraphie aux leucocytes marqués par l'Indium montrait une atteinte associée de la prostate chez deux tiers des hommes ayant une infection urinaire, même lorsque le tableau clinique initial évoquait une pyélonéphrite aigüe (fièvre, leucocyturie et douleur lombaire sans douleur au toucher rectal) [53].

Enfin, les taux d'échec après traitement des infections urinaires, plus élevés chez l'homme que chez la femme laissent à penser qu'il existe un foyer infectieux profond peu accessible à l'antibiothérapie. Les taux de guérison clinique et microbiologique précoces après traitement par fluoroquinolones de patients souffrant de prostatite chronique bactérienne sont de 70-90% à la fin du traitement, mais à peine plus de 60% après 6 mois [9].

A l'inverse, d'autres auteurs décrivent des infections urinaires masculines d'allure non compliquées. Koeijers et *al.* décrivent par exemple une population de 422 hommes d'âge  $\geq 18$  ans, présentant des signes fonctionnels urinaires aigus, sans signes systémiques associés (notamment température  $\leq 38^\circ\text{C}$ ), et en l'absence d'antécédents urologiques et de suspicion d'infection sexuellement transmissible [54]. Les recommandations européennes évoquent également le diagnostic d'infection urinaire non compliquée chez l'homme [14].

Ainsi, les données expérimentales, cliniques et radiologiques incitent à penser que les infections urinaires masculines s'accompagnent d'une prostatite dans plus de 90% des cas. Aucun moyen diagnostique non invasif ne permettant d'exclure cette atteinte, les différentes sociétés savantes s'accordent à dire que les infections urinaires masculines doivent être considérées comme associées à une extension prostatique de l'infection [1, 13, 55].

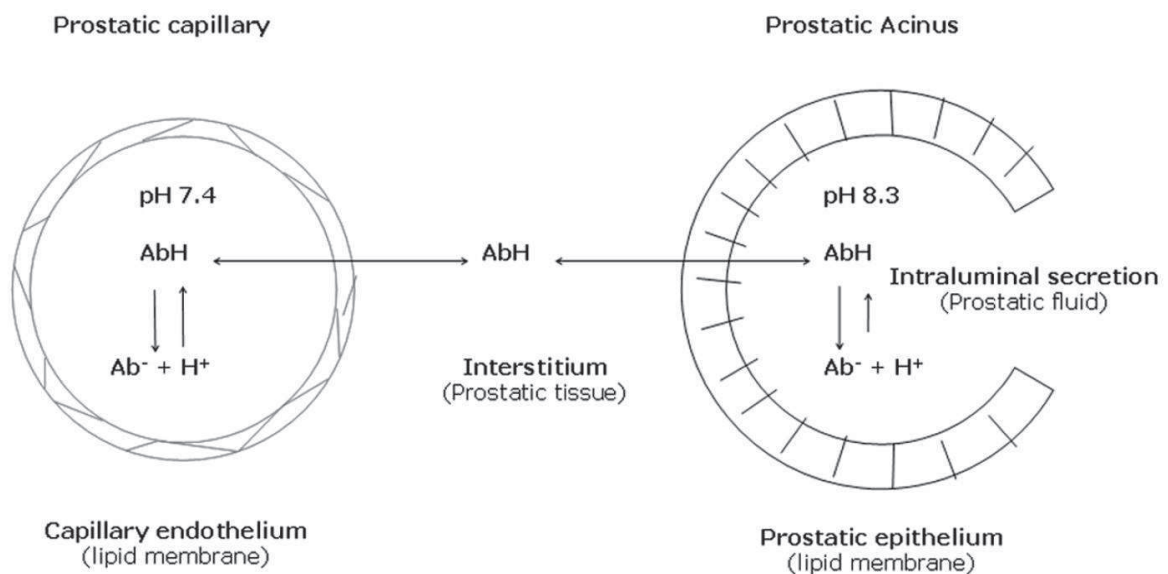
#### **d. Antibiothérapie des infections urinaires masculines**

De nombreux paramètres influencent l'efficacité d'un antibiotique dans les infections urinaires masculines, en sus de son activité *in vitro* sur le pathogène ciblé : l'antibiotique doit idéalement avoir une concentration urinaire élevée afin de stériliser les urines, ainsi qu'une concentration tissulaire élevée au niveau de la paroi vésicale, du parenchyme rénal et de la prostate (acini et sécrétions prostatiques) [56]. Une élimination de l'antibiotique essentiellement par voie rénale, sous sa forme active, est nécessaire à l'obtention d'une concentration urinaire élevée, mais n'est pas toujours associée à des concentrations tissulaires suffisantes.

Chez l'homme, la pénétration des antibiotiques dans la prostate est limitée par l'existence d'un endothélium non fenêtré au niveau des capillaires prostatiques, empêchant le passage des antibiotiques entre les cellules endothéliales, contrairement à la majorité des autres tissus du corps humain [57]. Pour atteindre la lumière des acini, un antibiotique doit donc traverser les cellules endothéliales capillaires ainsi que l'épithélium prostatique, ce qui constitue une double barrière lipidique. Aucun mécanisme de transport actif des antibiotiques n'a été décrit au niveau de l'épithélium prostatique [9]. La pénétration des antibiotiques dans la prostate est essentiellement passive, par diffusion et concentration [58, 59]. La diffusion est facilitée par une grande solubilité lipidique, une constante de dissociation (pKa) élevée (faible degré de ionisation), une faible liaison aux protéines plasmatiques, et un petit poids

moléculaire. La pénétration par gradient de concentration dépend du gradient de pH [9, 59] (Figure 3). Le pH des sécrétions prostatiques est normalement plus acide que celui du plasma (6,5-6,7 vs 7,4), et augmente en cas de prostatite chronique, atteignant 7 à 8,3 [5]. Ainsi, un antibiotique acide ne sera que faiblement ionisé dans les sécrétions acides physiologiques, donc diffusera plus facilement à travers l'endothélium des capillaires prostatiques, et à l'état d'équilibre, sa concentration dans les sécrétions prostatiques sera inférieure ou égale à celle du plasma. A l'inverse, en cas de prostatite chronique, il sera plus fortement ionisé et « trappé » à l'intérieur des acini. Sa concentration à l'état d'équilibre sera alors plus élevée.

Cependant, si le pH des sécrétions prostatiques influence la concentration des antibiotiques, il peut également modifier leur activité thérapeutique [56, 60]. Ainsi, des antibiotiques alcalins fortement ionisés dans les sécrétions prostatiques acides s'accumuleront dans les acini mais leur ionisation élevée pourra empêcher leur activité antibactérienne.



**Figure 3.** Illustration de la pénétration des antibiotiques dans la prostate et du piège de leur fraction ionisée dans les acini prostatiques. Les antibiotiques circulants dans les capillaires sont séparés de la lumière des acini prostatiques par 2 membranes lipidiques. Il n'existe pas de mécanisme de transport actif, mais une diffusion passive des antibiotiques liposolubles non ionisés. D'après Lipsky et *al.* [9]

## B. Généralités sur les entérocoques

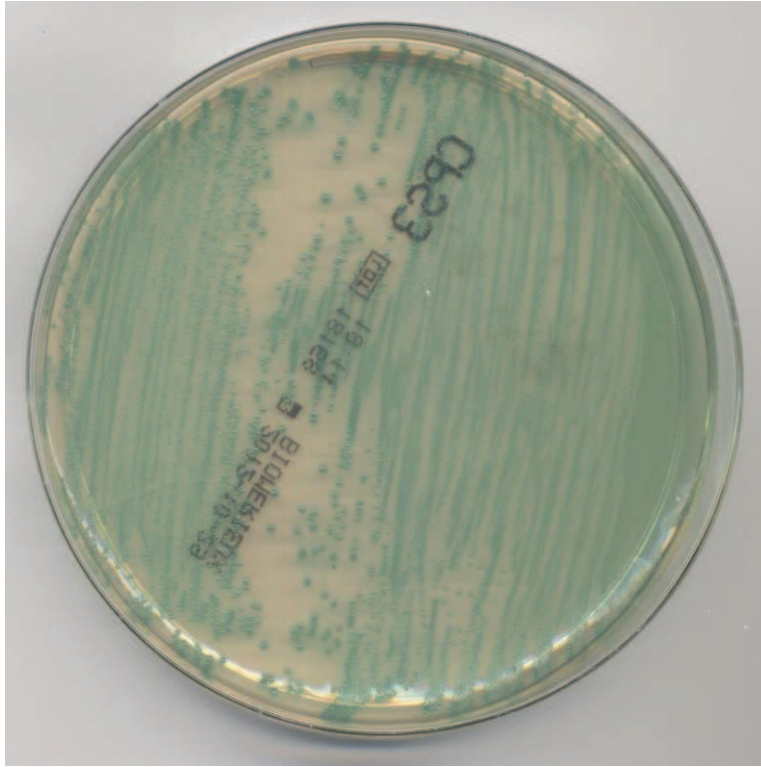
### 1. Caractéristiques bactériologiques

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif, anaérobies facultatifs. Longtemps classés au sein du genre *Streptococcus*, ils sont très proches morphologiquement des streptocoques. En effet, ils prennent typiquement le même aspect de diplocoques ou de courtes chainettes. Leur morphologie ne permet donc pas de les distinguer avec certitude d'autres genres de la famille des *Streptococcaceae*, en particulier les genres *Leuconostoc*, *Pediococcus*, et *Peptostreptococcus*. Les entérocoques appartiennent généralement aux streptocoques du groupe D selon la classification de Lancefield, qui distingue les streptocoques selon leurs antigènes de paroi [61]. Avec l'apparition des techniques de biologie moléculaire, d'importantes différences par rapport aux autres streptocoques ont été découvertes, conduisant à individualiser le genre *Enterococcus* en 1984 [62].

Au sein de ce genre, il existe plus de 27 espèces, dont 2 dominent largement en pathologie humaine : *E. faecalis* (85-90% des infections), et *E. faecium* (5-10%). Les autres espèces, bien que parfois rencontrées, sont marginales en pratique clinique. Il s'agit par exemple d'*E. gallinarum*, *E. hirae*, *E. casseliflavus*, *E. avium*, *E. durans*, *E. raffinosus*, ou encore *E. flavescens* [63, 64].

Malgré quelques exceptions, les entérocoques sont capables de survivre à des conditions hostiles : culture à 10°C et 40°C, voire même survie à 60°C pendant au moins 30 minutes, mais aussi en présence de 40% de bile, à pH= 9,6 ou en présence de NaCl à 6,5% (propriété halophile). Ils ne produisent généralement pas de catalase, sont capables d'hydrolyser la L-pyrrolidonyl-3-naphthylamide (PYR) [65] et l'esculine, cette dernière propriété étant liée à la présence d'une  $\beta$ -glucosidase. Cette enzyme est à l'origine de la formation de colonies vertes sur géloses CPS® (bioMérieux) (figure 4). La capacité des entérocoques à se multiplier en présence de bile et à hydrolyser l'esculine explique la formation d'un halo noir autour des colonies sur gélose bile-esculine. Cependant, ces propriétés sont également présentes chez les streptocoques du groupe D comme *S. gallolyticus* et *S. equinus*. Les entérocoques sont généralement  $\alpha$ - ou non-hémolytiques, mais certaines espèces peuvent être  $\beta$ -hémolytiques selon les conditions de culture (figure 5) [66].





**Figure 4.** Colonies d'entérocoque sur CPS®



**Figure 5.** Colonies d'entérocoque  $\beta$ -hémolytique

Les entérocoques ont un antigène de paroi les classant dans le groupe D de la classification de Lancefield dans 80% des cas, plus rarement un antigène du groupe Q [65]. Cette propriété n'est pas spécifique, l'antigène D existant également chez les streptocoques, par exemple *S. gallolyticus* et *S. equinus*. En pratique, pour distinguer les streptocoques du groupe D des entérocoques, le test le plus discriminant est la production de pyrrolidonyl arylamidase. Cette propriété est en effet partagée par tous les entérocoques, les genres *Aerococcus*, *Gemella*, et quelques streptocoques mais pas par ceux du groupe D [66].

L'identification au rang d'espèce est basée sur des caractères culturels, biochimiques et antigéniques (annexe 2). En pratique, on peut s'aider de systèmes automatisés qui identifient les entérocoques en fonction de leurs caractères biochimiques : par exemple, les galeries Api 20 Strep® et rapid ID32 STREP® (bioMérieux) [64]. Les caractères les plus discriminants sont la production d'acétoïne, l'hydrolyse de l'arginine, la fermentation des polyalcools et polysaccharides (mannitol, sorbitol, L-arabinose, D-raffinose, saccharose, lactose), alors que le caractère protéolytique est généralement moins étudié [66].

## **2. Réservoir et mode de transmission**

Les entérocoques sont des micro-organismes ubiquitaires. Leur réservoir principal est le tube digestif de l'homme et de nombreux animaux. Relativement résistants, ils peuvent survivre dans le sol, l'eau et les aliments contaminés par les fèces. On peut également les trouver dans l'environnement hospitalier.

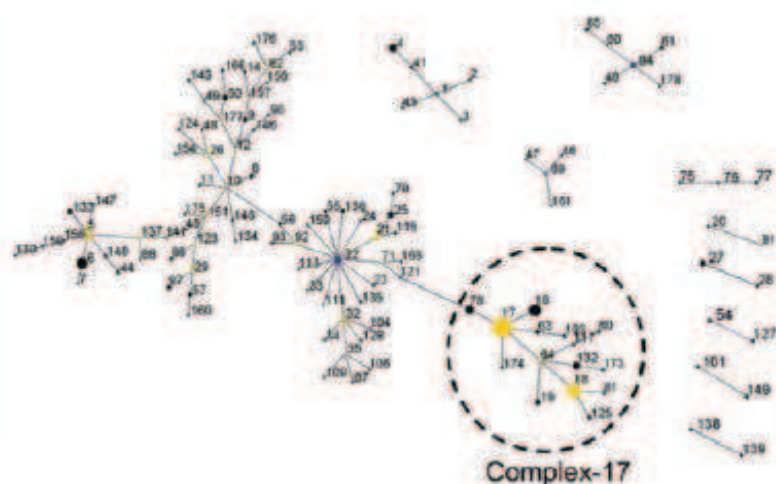
Chez l'homme, s'ils colonisent essentiellement le tube digestif, on peut également les trouver au niveau du périnée, du vagin, et de l'oropharynx [62].

La plupart des infections à entérocoque sont d'origine endogène, à partir de la flore digestive des patients, que ce soit directement par perforation digestive, ou par mécanisme ascendant lors des infections urinaires. Cependant, l'apparition des techniques de biologie moléculaire, a permis de caractériser précisément les souches d'entérocoques lors d'épidémies nosocomiales, et ainsi de démontrer l'existence d'acquisitions exogènes, à partir de l'environnement. Par exemple, un CHU de Pékin a connu en 2008 deux épidémies d'*E. faecium* résistants à la vancomycine, avec un total de 8 infections, dont 3 aux soins intensifs des urgences et 5 en réanimation chirurgicale [67]. Parmi les prélèvements réalisés dans l'environnement (brassards à tension, adaptables, barreaux de lits, ventilateurs...), 14 retrouvaient un *E. faecium* résistant à la vancomycine. Quinze écouvillons rectaux chez des



patients hospitalisés dans ces unités étaient également positifs. L'analyse par séquençage multi-locus (MLST) des 37 souches mettait en évidence 8 séquences types (ST) différentes, la plus fréquente (n=19) étant la ST-17, à l'origine du complexe clonal 17 (CC-17) ; l'analyse par électrophorèse en champ pulsé (PFGE) distinguait 9 types dont 2 largement dominants (types A et B, concernant 28/37 souches). Parmi les 17 souches isolées en réanimation chirurgicale, 12 (71%) étaient de type A et ST-17 (2 souches de patients infectés, 4 souches environnementales, et 6 souches d'écouvillons rectaux). Parmi les 20 souches isolées aux soins intensifs des urgences, 11 (55%) étaient de type B et ST-290 (2 souches de patients infectés, 6 souches environnementales, et 3 souches d'écouvillons rectaux). Au total, 14 *E. faecium* résistants à la vancomycine isolés dans l'environnement étaient identiques (même séquences types et même profils en électrophorèse) à des souches isolées chez des patients provenant de la même unité, confirmant la dissémination clonale au sein des services.

La dissémination clonale semble également exister à l'échelle internationale (Figures 6 et 7). Dans un travail incluant 411 *E. faecium* isolés chez l'homme ou dans l'environnement, communautaires et hospitaliers, provenant des 5 continents, Willems *et al.* ont identifié 175 séquences types (ST) différentes [68]. Un grand nombre d'entre elles étaient reliées génétiquement, amenant à les regrouper dans un ensemble appelé complexe 22, car une souche ST-22 en serait l'origine. Dérivées du complexe 22, les souches ST 17 sont à l'origine d'un autre ensemble d'*E. faecium* génétiquement proches, appelé complexe 17 (Figure 6). Les différences entre les souches d'un même complexe proviendraient de mutations ou de recombinaisons génétiques.



**Figure 6.** Analyse phylogénétique de 175 séquences types provenant de 411 *E. faecium* selon l'algorithme eBURST. D'après Willems *et al.*[68]

Dans cette étude, 142/411 souches appartenaient au complexe 17. Elles provenaient majoritairement de patients infectés non reliés sur le plan épidémiologique (67%), et d'épidémies hospitalières (20% des souches du complexe 17, soit 88% des souches isolées dans un contexte d'épidémie nosocomiale). Une origine animale, communautaire, ou chez des patients hospitalisés simplement colonisés était plus rare.

Un modèle actuellement proposé est donc celui de la dissémination de souches d'*E. faecium* CC17 adaptées à l'hôpital [69]. Ces souches sont caractérisées par une résistance de haut niveau à l'ampicilline, la présence fréquente des gènes de virulence *esp* et *hly*, et une résistance aux fluoroquinolones. Elles auraient également récemment acquis des plasmides de résistance à la vancomycine [69].



**Figure 7.** Répartition géographique des souches du complexe clonal 17 (cercles rouges). Les chiffres indiquent la source épidémiologique : 1 : souches animales ; 2 : souches humaines communautaires (surveillance) ; 3 : souches humaines hospitalières (surveillance) ; 4 : patients infectés ; 5 : souches isolées d'épidémies hospitalières. Le nombre d'isolats est entre parenthèse. D'après Willems et al. [68]

### **3. Facteurs de virulence**

#### **a. Transfert de gènes de virulence et de résistance**

De par leur capacité à s'échanger du matériel génétique entre genres et espèces différentes, les entérocoques sont susceptibles d'être vecteurs de virulence ou de résistance aux antibiotiques [70, 71]. Entre entérocoques, le principal mécanisme décrit est un transfert de plasmides en réponse à une sécrétion de phéromones. Le contact nécessaire à la conjugaison entre 2 entérocoques, le « donneur » et le « receveur », se fait par l'intermédiaire d'une protéine appelée substance d'agrégation. Le nom donné aux phéromones provient du plasmide dont elles induisent spécifiquement le transfert, l'exemple le mieux décrit étant celui de la phéromone cAD1 induisant le transfert du plasmide pAD1 [71, 72]. Les échanges de matériel génétique avec des bactéries d'un autre genre sont moins fréquents [70, 71]. Ils s'effectuent soit par transfert de plasmides peu spécifiques entre bactéries à gram-positif, par exemple le plasmide pAM $\beta$ 1, ce transfert étant parfois favorisé par une phéromone, soit par des transposons que l'on trouve à la fois chez des bactéries à gram-positif et négatif.

#### **b. Adhésion**

L'adhérence bactérienne au tissu de l'hôte est la première étape déterminante dans la genèse d'une infection. Kreft et *al.* ont montré que la substance d'agrégation facilitait l'adhérence des entérocoques aux cellules épithéliales rénales. En effet, l'adhésion est moindre pour les souches n'exprimant pas cette protéine, et à l'inverse augmentée par la production de cette substance d'agrégation, induite par la phéromone cAD1 [73]. D'autres mécanismes permettant l'adhésion des entérocoques sur les cellules endothéliales urinaires ont été décrits. Guzman et *al.* ont montré que les souches d'entérocoques isolés d'infections urinaires sont plus adhérentes à l'urothélium que ne le sont les souches isolées chez des patients ayant une endocardite à entérocoque. Ces résultats prouvent que l'adhérence est d'une grande importance dans la physiopathologie des infections urinaires.

### c. Biofilm

*E. faecalis* a la capacité de produire du biofilm [74, 75], ce qui lui permet de survivre dans un environnement défavorable, notamment en présence d'antibiotiques. Dans un travail de Seno et al. réalisé au Japon sur 352 souches d'*E. faecalis* isolées dans des urines, 64 (18,2%) d'entre-elles avaient une production importante de biofilm, 156 (44,3%) et 132 (37,5%) d'entre-elles avaient une production de biofilm respectivement modérée et faible [74]. Dans cette étude, la présence des gènes *asal*, *esp*, et *cylA*, ainsi que la production d'hémolysine étaient significativement associées à une formation plus importante de biofilm ( $p=0,0176$ /  $p=0,0276$ /  $p=0,0116$ /  $p=0,0384$  respectivement). On notait que la majorité des souches (230/352 soit 65%) possédaient à la fois les gènes *asal* et *esp*, et que ce double portage était significativement associé à la présence d'un autre gène de virulence, *cylA* et du gène *aac(6')/aph(2'')* conférant une résistance à la gentamicine. Cette constatation pourrait être expliquée par le rôle du gène *asal*, qui, codant pour la protéine d'agrégation Agg, faciliterait le transfert de matériel génétique entre les souches d'entérocoques. En revanche, aucune association significative n'a été mise en évidence par les auteurs entre la formation de biofilm et les données cliniques. Il faut toutefois préciser que la fièvre était définie dans cette série par une température  $\geq 37^{\circ}\text{C}$ , et que 57,4% des patients avaient des ECBU polymicrobiens, ces 2 éléments laissant supposer qu'une large part de ces cas étaient des colonisations urinaires.

### 4. Pathogénicité de l'entérocoque

Malgré toute leur gravité potentielle, les entérocoques sont pourtant moins uropathogènes que les entérobactéries. Dans une étude prospective observationnelle réalisée dans le service des urgences d'un hôpital de Jérusalem en l'an 2000, Raveh et al. ont montré que les bactériuries à entérocoques étaient significativement moins symptomatiques, en comparaison avec un groupe témoin de bactériuries à *E. Coli*. En effet, 35% des patients (9/26) qui avaient un ECBU positif à entérocoque étaient asymptomatiques, contrairement à 11% seulement des patients (8/71) qui avaient une bactériurie à *E. Coli* [76]. Les études chez l'animal montrent que la dose létale ( $DL_{50}$ ) de l'entérocoque est plus élevée que la  $DL_{50}$  des staphylocoques ou *Streptococcus pyogenes*, témoignant d'une moindre virulence des entérocoques [61].

Les entérocoques sont principalement à l'origine d'infections urinaires, essentiellement compliquées et/ou associées aux soins. A l'inverse, l'entérocoque n'est en cause que dans moins de 5% des infections urinaires chez les femmes sans comorbidités [65]. La faible virulence des entérocoques pourrait expliquer qu'il ne devienne pathogène que lorsque le terrain est propice.

Les entérocoques peuvent également être responsables d'infections abdomino-pelviennes, par exemple en cas de perforation digestive (péritonite appendiculaire, diverticulaire, perforation d'origine traumatique), ou d'infections hépatobiliaires (cholécystite, abcès hépatique). Il s'agit alors le plus souvent d'infections polymicrobiennes, dans lesquelles le rôle pathogène de l'entérocoque reste incertain [61].

Plus rarement encore, les entérocoques sont à l'origine de bactériémies et d'endocardites. Dans une cohorte internationale menée en 2008, incluant 2781 adultes ayant un diagnostic d'endocardite infectieuse certaine, 10% des cas (8% en Amérique du Sud, 9% en Europe, et 13% en Amérique du Nord) étaient dus à des entérocoques [77].

Les autres sites d'infections à entérocoque sont : infections de pieds de patients diabétiques, de site opératoire, méningites, survenant là-encore généralement sur un terrain particulier. Ainsi, parmi 140 cas de méningites à entérocoque, Pintado et *al.* notaient que 82 cas (59%) étaient diagnostiqués dans un contexte neurochirurgical (après chirurgie neurologique, après traumatisme crânien, associée à du matériel étranger, à une tumeur cérébrale), et 35% des cas survenaient chez des enfants de moins de 10 ans (dont 32 cas avant l'âge d'un an et 18 cas avant 1 mois) [78]. Parmi les 58 cas de méningites sans contexte neurochirurgical, 27 (47%) avaient un facteur d'immunodépression (immunosuppresseur, néoplasie, infection par le VIH, splénectomie).

## **5. Sensibilité aux antibiotiques *in vitro* et mécanismes de résistance des entérocoques**

La principale difficulté rencontrée dans le traitement des infections à entérocoque provient de leur résistance, naturelle ou acquise, à un grand nombre d'antibiotiques.

### a. $\beta$ -lactamines

Parmi les  $\beta$ -lactamines, l'amoxicilline, la pipéracilline, l'imipénème, le méropénème et le doripénème sont actifs sur *E. faecalis*, mais pas sur la majorité des *E. faecium*, ni sur les entérocoques résistants à la vancomycine. A l'inverse, les entérocoques sont naturellement résistants à l'oxacilline, aux céphalosporines, à la ticarcilline et à l'ertapénème [58].

Cette résistance naturelle est liée à la présence chez les entérocoques d'une protéine de liaison à la pénicilline de type 5 (PLP5), ayant une faible affinité pour les  $\beta$ -lactamines. Ainsi, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pénicilline G, des aminopénicillines, uréidopénicillines, carboxypénicillines, et de l'imipénème sont 10 à 100 fois plus élevées chez *E. faecalis* que chez les streptocoques, et plus élevées encore chez *E. faecium* [79].

D'autre part, les  $\beta$ -lactamines, classiquement bactéricides, n'exercent en monothérapie qu'un effet bactériostatique sur la majorité des souches d'entérocoques. Cette perte de bactéricidie est liée à un phénomène de tolérance (ratio concentration minimale bactéricide CMB/CMI  $\geq 32$ ), rapporté chez 75% des souches d'*E. faecalis* [79].

Même si la résistance à l'ampicilline concerne essentiellement *E. faecium*, elle existe également chez *E. faecalis*. Parmi 100 souches d'entérocoques isolés d'urines dans un hôpital d'Istanbul en 2008 (67% d'*E. faecalis* et 33% d'*E. faecium*), dont la sensibilité a été testée par méthode de diffusion des disques et E-test®, 4,8% des *E. faecalis* et 84,8% des *E. faecium* étaient résistants à l'ampicilline [80]. L'imipénème reste quant à lui le plus souvent actif sur *E. faecalis*. Yasufuku et al. ont testé 100 souches d'*E. faecalis* responsables d'infections urinaires : les CMI de l'imipénème variaient entre 0,5 et 16 mg/l (99% des souches sensibles et 1 souche résistante) [81].

La résistance acquise des entérocoques vis-à-vis des  $\beta$ -lactamines est liée à dans la majorité des cas à la modification des PLP, ce phénomène étant peu fréquent chez *E. faecalis*. Chez *E. faecium*, un haut niveau de résistance à l'ampicilline est généralement en lien avec une mutation dans le gène codant pour la PLP5, modifiant alors sa structure, tandis qu'un niveau de résistance intermédiaire à l'ampicilline ( $8 < \text{CMI} \leq 16 \mu\text{g/ml}$ ) est plutôt secondaire à une surexpression des PLP5 [79]. Exceptionnellement, des entérocoques résistants à la pénicilline par production d'une  $\beta$ -lactamase ont été décrits. Dans ces rares cas provenant des Etats-Unis et d'Argentine, le gène codant pour la  $\beta$ -lactamase était porté par un plasmide conférant également un haut niveau de résistance à la gentamicine [65].

La détermination de la sensibilité des *E. faecalis* aux  $\beta$ -lactamines est basée sur leur sensibilité à l'ampicilline, molécule habituellement testée [79]. Les recommandations du CA-



SFM et de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vont dans ce sens, en précisant que l'interprétation des diamètres et concentrations critiques des *E. faecalis* vis-à-vis de l'ampicilline est valable pour la pénicilline G, l'amoxicilline, les uréidopénicillines et les carbapénèmes (annexes 3 et 4) [82]. Cependant, cette recommandation est remise en cause depuis la description en 2005 de phénotypes inhabituels de résistance aux  $\beta$ -lactamines : entérocoques sensibles à l'ampicilline mais résistants à la pénicilline G. En effet, si les diamètres critiques de l'ampicilline permettent de répondre pour les autres molécules lorsque les entérocoques sont sensibles à la fois à l'ampicilline et à la pénicilline G, à l'inverse, parmi les 34 souches sensibles à l'ampicilline et résistantes à la pénicilline décrites par Conceição et *al.*, la concordance entre la sensibilité à l'ampicilline et la sensibilité aux autres  $\beta$ -lactamines était bonne uniquement pour l'amoxicilline (91,2 à 100% selon la méthode utilisée), faible pour l'imipénème (concordance entre 38,2 et 73,5%), et encore plus faible pour la pipéracilline [83].

#### **b. Glycopeptides et lipopeptides**

Les premières souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ont été décrites en Europe en 1988. Depuis, leur fréquence n'a cessé d'augmenter, à tel point que cette résistance est considérée comme une pathologie émergente. Dans le cadre d'un programme international de surveillance incluant 4998 entérocoques entre 1997 et 1999, Low et *al.* ont estimé la prévalence des ERG aux Etats-Unis entre 14% (en 1997) et 17% (en 1999) [63]. Les ERG totalisaient moins de 3% des souches dans les autres régions du monde. Les 409 ERG provenaient plus souvent d'hémocultures (81,7%) que d'ECBU (8,8%), de plaies (7,%) ou d'infections respiratoires (1,9%). La résistance aux glycopeptides concerne plus souvent *E. faecium*. Un travail réalisé en Turquie en 2008 incluant 100 souches d'entérocoques isolés d'ECBU, notait une résistance aux glycopeptides chez 1/67 (1,5%) des *E. faecalis* et 6/33 (18,2%) des *E. faecium* [80].

Les glycopeptides agissent par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. En effet, ils se fixent au précurseur du peptidoglycane, prévenant ainsi son incorporation dans la paroi. La résistance aux glycopeptides est liée soit à une modification de la cible (mécanisme le plus fréquent), soit à une élimination de la cible [84]. Il existe différents phénotypes de résistance aux glycopeptides [63]. Le phénotype « VanA », le plus fréquent (73,8% dans l'étude de Low et *al.* [63]), est inductible par la vancomycine et la teicoplanine, et confère un



haut niveau de résistance à ces deux glycopeptides. Ce mécanisme de résistance a un support de résistance plasmidique. Le phénotype « VanB », induit par la vancomycine, confère un niveau variable de résistance à la vancomycine, mais n'affecte pas l'activité de la teicoplanine. Ces 2 phénotypes sont essentiellement retrouvés chez *E. faecium* et *E. faecalis*. Le phénotype « VanC » est caractérisé par une résistance intrinsèque de bas niveau à la vancomycine seulement. Il est classiquement retrouvé chez *E. gallinarum* et *E. casseliflavus*. D'autres phénotypes plus rares ont été décrits : le « VanD » confère une résistance constitutive de haut niveau à la vancomycine et un bas niveau de résistance à la teicoplanine *in vivo*, avec un risque de sélection de mutants hautement résistants sous traitement, tandis que la bactérie apparaît sensible *in vitro*. Les phénotypes « VanE » et « VanG » sont caractérisés par une résistance de bas niveau à la vancomycine seulement, et concernent *E. faecalis* [84]. Le tableau 2 propose une synthèse des différents types de résistance aux glycopeptides des entérocoques.

Résistance	Acquise								Naturelle
	Haut		Variable	Modéré	Bas				
	VanA	VanM	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	
<b>Sensibilité</b>									
Vancomycine	R	R	r-R	R	r	r	r	r	r
Teicoplanine	R	R	S	r-R	S	S	S	S	S
<b>Transférabilité</b>	+	+	+	-	-	+	-	+	-
<b>Principales espèces bactériennes</b>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> Diverses espèces d'entérocoques	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>
<b>Expression</b>	Inductible	?	Inductible	Constitutive	Inductible Constitutive	Inductible	Inductible	Constitutive	Constitutive Inductible
<b>Support du gène de résistance</b>	Plasmide (Chromosome)			Chromosome (Plasmide)	Chromosome	Chromosome	?	Chromosome	Chromosome
<b>Terminaison des précurseurs</b>	D-Ala-D-Lac				D-Ala-D-Ser				

**Tableau 2.** Résistance aux glycopeptides chez les entérocoques. D'après Leclercq et al. [69]  
R : haut niveau de résistance (CMI > 16 mg/l) ; r : bas niveau de résistance (CMI 8-16 mg/l) ; S : sensible

Dans le travail de Low et *al.* [63], la teicoplanine était plus active que la vancomycine sur les souches provenant des Etats-Unis, témoignant du phénotype «VanB », fréquemment retrouvé aux USA. A l'inverse, 90% des souches d'ERG européennes avaient un phénotype « VanA ». La méthode de diffusion des disques permet de détecter correctement la résistance aux glycopeptides en Europe (bonne corrélation avec le génotype en ce qui concerne le phénotype VanA, moins bonne corrélation avec le phénotype VanB qui est très peu retrouvé en Europe) [84].

La daptomycine a une excellente activité *in vitro* sur la majorité des entérocoques. Cet antibiotique, bactériostatique, se fixe à la membrane bactérienne par un mécanisme calcium-dépendant, entraînant une dépolarisation rapide de la membrane et des dysfonctions cellulaires provoquant la lyse bactérienne. La daptomycine conserverait son activité au cours des infections en biofilm [85]. Bérenger et *al.* ont étudié 60 *E. faecium* résistants aux glycopeptides, soit un échantillon représentatif des 917 ERG reçus par le centre national de référence français des entérocoques entre 2006 et 2008. Tous étaient sensibles à la daptomycine (CMI<sub>90</sub> de 2 mg/l) [86]. De même, dans le travail européen de Kuch et *al.*, tous les *E. faecalis* étaient sensibles à la daptomycine [87]. La résistance à la daptomycine est exceptionnelle ; elle concerne majoritairement des souches d'*E. faecium*, et apparaît le plus souvent pendant le traitement par daptomycine [85, 88]. Aucune résistance croisée n'est décrite entre la daptomycine et d'autres antibiotiques.

### **c. Aminosides**

Les entérocoques sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides. Cette résistance est liée à une inefficacité du transport actif des aminosides à travers la membrane cytoplasmique bactérienne, ne leur permettant pas d'atteindre les sous unités ribosomales. Les aminosides utilisés en monothérapie sont donc inactifs sur l'entérocoque. Néanmoins, il existe généralement une synergie lors de leur utilisation en association avec un antibiotique inhibant la synthèse de la paroi bactérienne, comme les  $\beta$ -lactamines ou les glycopeptides. Exceptionnellement, des entérocoques de bas niveau de résistance à la gentamicine n'ayant aucun effet synergique en association avec l'amoxicilline ont été rapportés [89].

Cette synergie a même été observée pour des souches ayant un niveau de résistance intermédiaire à la gentamicine, *in vitro*, et *in vivo*, dans un modèle expérimental d'endocardite à *E. faecalis* chez le lapin [90]. Toutefois, dans ce modèle, l'effet synergique et l'activité

bactéricide *in vitro* n'ont pu être obtenus qu'au prix d'une augmentation des concentrations en gentamicine, parallèlement à l'élévation des CMI, or de telles concentrations (16 – 64 et 256 mg/l pour des *E. faecalis* ayant des CMI à la gentamicine de 128 – 256 et 512 mg/l respectivement), ne peuvent pas être obtenues chez l'homme du fait de la toxicité des aminosides à ces posologies. A la surprise des auteurs, une synergie a pourtant été observée entre l'amoxicilline et la gentamicine dans leur modèle d'endocardite à *E. faecalis* ayant des CMI à la gentamicine entre 64 et 256 mg/l, malgré des concentrations sériques en gentamicine du même ordre de grandeur que celles utilisées en pathologie humaine (concentrations au pic de 3 à 5 mg/l). Pour expliquer la discordance des résultats *in vitro/in vivo*, Aslangul et *al.* proposent l'hypothèse d'une augmentation de la bactéricidie de la gentamicine *in vivo*, en lien avec la présence de sérum, ou celle de la persistance dans le temps de concentrations en amoxicilline supérieures à la CMI, contrairement aux concentrations suboptimales utilisées *in vitro*.

A l'inverse, aucune bactéricidie n'est observée lorsque les entérocoques ont acquis un haut niveau de résistance aux aminosides. Ce phénomène est secondaire à des mutations ribosomales, ou à l'acquisition d'enzyme modifiant les aminosides, limitant ainsi leur affinité pour leur site de fixation habituel. Par exemple, ANT(3'')-Ia ou ANT(6')-Ia inactivent la streptomycine et AAC(6')-Ie-APH(2'')-Ia confère une résistance à tous les aminosides sauf la streptomycine [40]. *E. faecium* possède naturellement une AAC(6') chromosomique, qui s'exprime à des niveaux variables selon les souches, et qui inactive la kanamycine, la tobramycine et l'amikacine [64]. La présence fréquente chez les entérocoques d'une APH(3')-IIIa, qui inactive la kanamycine et l'amikacine, fait recommander l'utilisation de la gentamicine ou de la streptomycine pour le traitement probabiliste des infections à entérocoques [64, 91].

La résistance de haut niveau aux aminosides est de plus en plus fréquente, notamment chez *E. faecium*. Butcu et *al.* ont testé 100 entérocoques isolés dans des ECBU prélevés en Turquie en 2008 : 13,4% des *E. faecalis* et 58% des *E. faecium* étaient résistants de haut niveau à la gentamicine [80].

#### d. Cotrimoxazole

L'activité *in vitro* du cotrimoxazole sur l'entérocoque est inconstante, de plus, elle n'est pas corrélée à l'activité *in vivo* sur l'entérocoque.

Dans le travail international de Low et *al.* comportant 4998 souches d'entérocoques étudiées entre 1997 et 1999, la sensibilité globale des souches variait entre 51% et 88%, avec des variations géographiques importantes : en effet, on notait plus d'entérocoques résistants au Canada et aux Etats-Unis (sensibilité au cotrimoxazole de 51% à 67% selon les années) qu'en l'Amérique Latine, en Europe ou dans la région Asie-Pacifique (sensibilité au cotrimoxazole de 69% à 88%) [63].

Parmi les sulfamides, seul le sulfaméthoxazole a montré un effet synergique avec le triméthoprim, et uniquement vis-à-vis d'*E. faecalis*, les autres molécules de la classe étant inactives *in vitro* [92].

Dans la littérature, 9 cas d'échecs cliniques du triméthoprim ont été rapportés malgré une sensibilité *in vitro* [92, 93]. Plusieurs auteurs se sont intéressés aux mécanismes potentiels de résistance *in vivo*. Le triméthoprim agit par inhibition de la dihydrofolate reductase, enzyme nécessaire à la transformation des folates en di- puis tetrahydrofolates essentiels pour la synthèse des purines. Cette molécule peut donc théoriquement être inactive envers une bactérie qui serait capable d'intégrer dans son génome des folates provenant du milieu extérieur. Dans un premier temps, la capacité d'*E. faecalis* et d'*E. faecium* à intégrer les folates exogènes, contrairement à d'autres bactéries (*S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. agalactiae*, *E. coli*) a été démontrée *in vitro* [92]. Dans ce travail, la CMI du triméthoprim augmentait de l'ordre de 10 fois en ajoutant des folates (di- ou tetrahydrofolates ou acide folinique) dans le milieu de culture. Dans une étude portant sur l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, Zervos et *al.* ont mis en évidence le rôle délétère de l'acide folinique sur l'activité *in vitro* du cotrimoxazole. En effet, la CMI moyenne de 21 souches d'*E. faecalis* testées dans un bouillon Mueller-Hinton était de 0,13 µg/ml [0,002-0,625 µg/ml] et augmentait de 25 fois (3,3 µg/ml [0,1-6,25 µg/ml]) en ajoutant 1 µg/ml d'acide folinique dans le milieu de culture [94]. Une relation sigmoïde était observée entre la concentration de folates ajoutée dans le milieu et l'augmentation des CMI. Ainsi, pour des concentrations en folates allant de 0,001 à 1 µg/ml, les CMI s'élevaient progressivement, et restaient stables pour des concentrations > 1 µg/ml. Ce phénomène s'observe pour des concentrations en folates du même ordre de grandeur que celles mesurées *in vivo*. En effet, les auteurs rappellent que les concentrations physiologiques de l'acide folinique sont de 6 à 20 µg/ml dans le sérum

et de 2 à 7 µg/ml dans les urines. Ces 21 souches ont également été testées dans des urines. La CMI moyenne augmentait alors de 62 fois (8,1 µg/ml [1,6-50 µg/ml]). De plus, toutes les souches étaient inhibées par 0,01 µg/ml de cotrimoxazole, lorsque du méthotrexate, utilisé comme analogue de l'acide folique, était ajouté au préalable dans le milieu urinaire. Ces résultats confortent l'hypothèse que les folates exogènes sont responsables de l'augmentation des CMI dans les urines. Enfin, sept souches, ayant une CMI moyenne dans l'urine de 13,8 µg/ml ont également été testées dans d'autres échantillons d'urines : 1 urine avec un pH de 5,6 et une concentration en acide folinique de 20 ng/ml, une urine avec un pH ajusté à 7,4 et une dernière avec un pH de 9. Les CMI moyennes de ces souches étaient alors respectivement de 46,4 – 16,9 et 12,5 µg/ml. Les auteurs en déduisaient que l'alcalinisation du milieu restaurait partiellement l'activité du cotrimoxazole sur *E. faecalis*.

#### e. Fluoroquinolones

Si les fluoroquinolones peuvent être actives *in vitro* sur *E. faecalis*, elles ont généralement des CMI élevées vis-à-vis d'*E. faecium* [95]. D'autre part, les résistances acquises sont fréquentes. Dans une série turque de 2008, parmi les 100 entérocoques isolés dans des urines, Butcu et *al.* notaient que 34,3% des *E. faecalis* étaient résistants à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine et que 84,8% et 87,9% des *E. faecium* étaient résistants respectivement à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine [80]. Les fluoroquinolones ont pour cible des enzymes essentielles pour la synthèse de l'ADN, les topoisomérases de type II (dont la gyrase, composée de 2 sous-unités *GyrA* et *GyrB*), et la topoisomérase IV, composée des sous-unités *ParC* et *ParE*. En se liant au complexe ADN-topoisomérases, les fluoroquinolones modifient la conformation de ces enzymes et bloquent la réplication. Des fragments d'ADN seraient alors libérés, les sous-unités des topoisomérases se dissocieraient, l'ensemble de ces phénomènes conférant une activité bactéricide à ces antibiotiques. La résistance des entérocoques aux fluoroquinolones peut être liée à des mutations ponctuelles des gènes codant pour leurs cibles, l'accumulation de mutations entraînant un niveau de résistance de plus en plus élevé. Une étude japonaise incluant 100 *E. faecalis* responsables d'infections urinaires retrouve des CMI pour la lévofloxacine entre 0,25 et 8 mg/L, soit 85% de souches sensibles, 1% de souche intermédiaire, et 14% de souches résistantes [81]. Cette étude montre une association significative entre la présence de 2 ou 3 mutations (dans *parC* et *gyrA*) et la résistance à la lévofloxacine. Des mécanismes d'efflux actif (par exemple la

pompe EmeA chez *E. faecalis*) ont également été décrits pour la ciprofloxacine et la norfloxacine uniquement, et seraient particulièrement fréquent chez les entérocoques, expliquant en partie leur résistance naturelle aux fluoroquinolones [95].

## **f. Fosfomycine**

Le taux d'entérocoques sensibles *in vitro* à la fosfomycine est étonnamment variable d'une étude à l'autre. En effet, dans un travail réalisé en Crète en 2008 sur 1846 bactéries à Gram positif isolées d'autres sites que les urines (bactériémies, arbre respiratoire, cathéters...), les 166 entérocoques testés par la méthode de diffusion des disques (115 *E. faecalis* et 51 *E. faecium*), étaient tous résistants à la fosfomycine (interprétation des diamètres selon le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [96]. A l'inverse, dans une étude réalisée à Istanbul la même année, parmi 100 entérocoques isolés dans des urines, et testés selon les mêmes recommandations du CLSI, 98% des *E. faecalis* et 100% des *E. faecium* étaient sensibles à la fosfomycine [80]. Cependant les auteurs précisait que la fosfomycine était présente depuis peu de temps en Turquie au moment de cette étude, et que la résistance à la fosfomycine est susceptible d'émerger rapidement. La fosfomycine a une activité bactéricide par inhibition de MurA, enzyme nécessaire à la première étape de la synthèse de la paroi bactérienne. Ce mécanisme d'action unique pourrait expliquer l'absence de résistances croisées avec d'autres molécules [96]. La résistance à la fosfomycine est le plus souvent d'origine chromosomique, par mutations modifiant les systèmes de transport de cet antibiotique dans la bactérie, mais elle peut aussi être secondaire à la synthèse d'enzymes modifiant la fosfomycine (d'origine plasmidique ou chromosomique) [97]. *In vitro*, il existe une synergie d'action sur les entérocoques entre la fosfomycine et les  $\beta$ -lactamines, les aminosides et les fluoroquinolones [97]. Parmi les  $\beta$ -lactamines, le cefotaxime possède la meilleure synergie *in vitro* avec la fosfomycine [98]. Cette association permet d'obtenir un effet bactériostatique même lorsque la souche est résistante *in vitro* à chacun de ces deux antibiotiques [98]. Enfin, la fosfomycine semble être active sur des bactéries en biofilm, notamment sur les bactéries à Gram négatif, et en association avec les aminosides et les fluoroquinolones [99-101].

### **g. Cyclines et apparentés**

Les entérocoques sont inconstamment sensibles aux cyclines. Les cyclines agissent par inhibition de la traduction, en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien [58]. Étonnamment, la résistance aux cyclines concerne préférentiellement *E. faecalis*. Dans une série de 100 entérocoques isolés dans des urines en 2008 à Istanbul, 89,6% des *E. faecalis* et 48,5% des *E. faecium* étaient résistants à la tétracycline [80]. Dans la série internationale de Low et *al.*, la sensibilité à la doxycycline des 4998 entérocoques variait entre 30% et 59%, selon les années et les régions du monde [63]. L'unique représentant des glycylycycline, la tigécycline est plus active *in vitro* : dans une étude internationale (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) portant sur 8576 *E. faecalis* (dont 2,3% résistants à la vancomycine) et 3088 *E. faecium* (dont 39,7% résistants à la vancomycine) collectés entre 2004 et 2009, la tigécycline gardait globalement une très bonne activité sur tous ces entérocoques : la CMI<sub>90</sub> de la tigécycline était de 0,25 pour les *E. faecalis* et de 0,12 pour les *E. faecium* [102].

### **h. Macrolides et apparentés**

L'utilisation des macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) est limitée par la fréquence des résistances acquises chez *E. faecium*, *E. faecalis* étant naturellement résistant à la lincomycine et à la streptogramine A [103]. Bouchami et *al.* ont collecté 172 cocci à Gram positif, dont 45 *E. faecium* chez 83 patients neutropéniques dans un centre de greffe de moelle osseuse tunisien en 2002. Parmi ces 45 souches, ils ont observé des taux de résistance de 91% pour l'érythromycine, 71% pour la spiramycine, 73% pour la lincomycine, et 4,5% pour la pristinamycine [104]. Parmi 30 *E. faecium* testés, 26 avaient un phénotype correspondant à une résistance MLS<sub>B</sub> constitutive, 1 souche avait un phénotype de résistance MLS<sub>B</sub> inductible, et 3 avaient un phénotype de résistance MLS<sub>A+B</sub>. La résistance des *E. faecium* est principalement liée au gène *erm*(B) (24 souches soit 80% de celles testées étaient porteuses de ce gène), qui réduit la fixation des macrolides et apparentés à leur cible, la sous-unité 50S ribosomale, contrairement aux staphylocoques, dont la résistance de type MLS<sub>B</sub> est généralement liée aux gènes *erm*(A) et *erm*(C). Certaines souches d'*E. faecium* peuvent posséder le gène *lnu*(B), et être alors résistants de manière isolée à la lincomycine [103].



### **i. Linézolide**

Le linézolide a une excellente activité *in vitro* sur la majorité des entérocoques. Cet antibiotique, bactériostatique, agit par inhibition de la synthèse protéique bactérienne, en bloquant le complexe d'initiation ribosomal. Dans une étude internationale collectant 8576 *E. faecalis* (dont 2,3% résistants à la vancomycine) et 3088 *E. faecium* (dont 39,7% résistants à la vancomycine) entre 2004 et 2009, plus de 99,5% des souches étaient sensibles au linézolide. Seuls 6 entérocoques étaient de sensibilité intermédiaire ou résistants au linézolide : il s'agissait étonnamment de 6 *E. faecalis*, provenant tous des USA. Trois d'entre eux (50%) étaient résistants à la vancomycine [102]. Bérenger et *al.* ont étudié 60 *E. faecium* résistants aux glycopeptides, soit un échantillon représentatif des 917 ERG reçus par le centre national de référence français des entérocoques entre 2006 et 2008. Tous étaient sensibles au linézolide (CMI<sub>90</sub> de 4 mg/l) [86]. De même, dans le travail européen de Kuch et *al.*, tous les *E. faecalis* étaient sensibles au linézolide [87]. La résistance au linézolide est essentiellement liée à des mutations ribosomales, dont la faible fréquence explique la rareté des résistances acquises. Aucune résistance croisée n'est décrite dans la littérature entre le linézolide et d'autres antibiotiques.

### **j. Sensibilité aux antibiotiques des souches nosocomiales et variations géographiques**

Une vaste étude incluant 386 souches d'*E. faecalis* isolés dans 6 pays d'Europe (Danemark, Allemagne, Norvège, Pologne, Espagne, Pays-Bas), a été réalisée entre 2006 et 2009 (à l'exception de 40 souches d'Allemagne provenant des années 1998-2008). La sensibilité de ces isolats, responsables d'infections ou de colonisations, a été évaluée selon les concentrations critiques du CLSI et de l'EUCAST. Toutes les souches testées étaient sensibles à l'ampicilline, au linézolide, à la tigécycline et à la daptomycine [87]. Dans ce travail, Kuch et *al.* mettaient en évidence que les souches hospitalières étaient beaucoup plus résistantes que les souches communautaires. Parmi 41 souches espagnoles testées, les niveaux de résistance les plus élevés concernaient la tétracycline (78%), la rifampicine (57%), les fluoroquinolones (51%), et les aminosides (51%). Les taux de résistance concernant les mêmes antibiotiques mais pour les souches communautaires étaient moindres : 55,6% pour la tétracycline, 37% pour la rifampicine, 6,3% pour les fluoroquinolones, 11% pour les

aminosides. Le haut niveau de résistance à la gentamicine et à la streptomycine concernait respectivement 8,6% et 18,5% des souches communautaires et s'élevait à 43,3% et 40% respectivement en contexte hospitalier. Le chloramphénicol était également touché (36% des souches hospitalières et 7,9% des souches communautaires n'y étaient pas sensibles). Les glycopeptides étaient plus préservés avec 4,6% de résistance à la vancomycine et 2% de résistance à la teicoplanine parmi les souches hospitalières. Les souches multirésistantes, définies par un profil intermédiaire ou résistant à  $\geq 3$  classes d'antibiotiques ou une résistance de haut niveau à un aminoside associée à une résistance à une autre classe, concernaient 59,7% des isolats hospitaliers et 15,9% des communautaires. Des variations existaient entre les différents pays. Par exemple, la résistance à la ciprofloxacine était significativement plus faible en Norvège (30%) qu'aux Pays-Bas (74,6% ;  $p < 0,0001$ ), et le haut niveau de résistance à la gentamicine était de 22,5% au Danemark alors qu'il atteignait 56,1% en Espagne ( $p < 0,004$ ).

## **C. Traitement des infections urinaires à entérocoque**

### **1. Recommandations thérapeutiques**

Les recommandations des différentes sociétés savantes sur les infections urinaires ne prennent pas en compte l'entérocoque dans le choix du traitement probabiliste. Ceci est justifié par les données épidémiologiques, notamment la faible fréquence à laquelle on retrouve ce pathogène, et sa moindre virulence. Par exemple, les recommandations françaises de 2008 proposent en traitement probabiliste des pyélonéphrites et prostatites aiguës les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ou les fluoroquinolones, c'est-à-dire des molécules ayant une activité nulle ou faible sur l'entérocoque [13]. De même, si la fosfomycine-trométamol et la nitrofurantoïne sont proposées respectivement pour les cystites simples et compliquées, ce choix n'est pas justifié par leur activité sur l'entérocoque, mais plutôt pour leur excellente activité envers *Escherichia coli*, leurs bonnes tolérances (en cas de traitement court pour la nitrofurantoïne) et efficacité clinique, et l'absence de résistance croisée avec d'autres antibiotiques.

Après documentation de l'infection, aucune recommandation spécifique pour le traitement des infections urinaires à entérocoque n'est retrouvée dans la majorité des ouvrages de pathologie infectieuse [14, 55, 105-107]. Si les recommandations émises par l'Afssaps en

2008 mentionnent que « l'amoxicilline reste le traitement de référence dans les pyélonéphrites à entérocoques » [13], aucune proposition n'existe pour les infections urinaires masculines. Le « Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program » 2012 précise simplement que les infections urinaires à entérocoques sont « plus difficiles à traiter » [108].

La durée de traitement recommandée dans les infections urinaires masculines est également peu consensuelle, allant de 10 jours à 6 semaines [13, 14, 55], sans mention des infections à entérocoque.

## **2. Antibiotiques utilisés pour le traitement des prostatites à entérocoque : données clinico-microbiologiques**

Le tableau 3 (en fin de chapitre) propose une synthèse de la biodisponibilité, de l'activité *in vitro* sur les entérocoques, et de la diffusion urinaire et prostatique de différents antibiotiques.

### **a. Fluoroquinolones**

Les fluoroquinolones diffusent largement dans la prostate : elles ont la propriété d'être des zwitterions, c'est-à-dire que leur constante de dissociation (pKA) est variable selon le pH du milieu [9, 109]. Elles ont également l'avantage d'une excellente biodisponibilité (60 à 100%) [58], permettant leur administration par voie orale. Elles paraissent donc une thérapeutique de choix pour le traitement des infections urinaires à entérocoque sensible. Les données cliniques sont cependant restreintes : dans une étude prospective non comparative incluant 65 patients souffrant de prostatite symptomatique chronique bactérienne, Naber et *al.* proposaient un traitement par 21 à 28 jours de ciprofloxacine *per os*, à la dose de 500 mg 2 fois par jour. Parmi les 13 patients infectés par *E. faecalis*, 3 échecs microbiologiques ont été notés (23%), malgré des CMI  $\leq 0,5$  mg/l. Dans ces 3 cas, il existait paradoxalement une disparition des symptômes cliniques à un mois, ce qui peut faire douter de la responsabilité des entérocoques dans la symptomatologie de ces 3 patients. Van Nieuwkoop et *al.* ont rapporté le cas d'un patient de 47 ans, transplanté rénal, qui a développé une bactériémie à *E. faecalis* à point de départ urinaire (ECBU positif au même germe) 2 semaines après la greffe [110]. Il a été traité par amoxicilline, 1g x4/jour IV pendant 1 semaine puis 750mg x3/jour *per os* pendant 3 semaines. Pendant la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement la sonde JJ et la sonde urinaire

ont été retirées. La guérison précoce clinique et microbiologique était ainsi obtenue. Deux semaines après la fin du traitement antibiotique, un second épisode d'infection urinaire bactériémique à *E. faecalis* était noté, sans argument en faveur d'une endocardite associée. Un traitement par amoxicilline, 1g x4/jour était à nouveau prescrit, pendant 2 semaines, permettant une guérison clinico-microbiologique. Deux semaines plus tard, une 2<sup>ème</sup> rechute était diagnostiquée. La prostate était souple et sensible au toucher. L'étude de la souche par E-test® révélait une sensibilité à l'amoxicilline, à la nitrofurantoïne et à la moxifloxacine (CMI=0,19 mg/l). La ciprofloxacine avait une CMI de 1,5 mg/l. Cette 3<sup>ème</sup> bactériémie a alors été traitée par amoxicilline 1g x4/jour pendant 10 jours, avec cette fois un relais par moxifloxacine 400mg/jour *per os* pendant 6 semaines. Au cours des 6 mois suivant, aucune rechute clinique ni microbiologique n'est apparue. Les auteurs ont retenu le diagnostic de prostatite bactérienne chronique à *E. faecalis*, en échec de traitement par l'amoxicilline, puis traitée efficacement par moxifloxacine.

### **b. Amoxicilline**

L'amoxicilline cumule l'avantage d'une bonne biodisponibilité orale (75-90%), d'une élimination urinaire de 70%, et d'une excellente activité *in vitro* sur la majorité des *E. faecalis*. Cependant, c'est une molécule acide, ayant une faible constante de dissociation et une faible solubilité lipidique, expliquant sa faible diffusion dans la prostate [56]. Aucune donnée clinique évaluant son efficacité dans les infections urinaires masculines n'a été retrouvée.

### **c. Glycopeptides**

Les glycopeptides combinent une excellente activité *in vitro* sur la majorité des entérocoques, y compris *E. faecium*, et une élimination urinaire de 90%, mais ont l'inconvénient d'un usage parentéral exclusif. Par ailleurs, il n'existe pas de données concernant leur diffusion dans la prostate. Schmit et *al.* ont étudié l'efficacité de la teicoplanine dans diverses infections à entérocoque. Parmi les 63 patients, 29 avaient une infection urinaire, majoritairement à *E. faecalis* (CMI<sub>90</sub> =0,24 mg/l), définie par un critère microbiologique seul (bactériurie > 10<sup>5</sup> en cas de recueil standard, et >10<sup>3</sup> en cas de prélèvement sur sonde ou par ponction suspubienne). Il s'agissait de 18 hommes et de 11 femmes, d'âge moyen de 65 ans. Tous ont reçu un traitement par teicoplanine en

monothérapie, avec une dose de charge de 6,5 mg/kg en moyenne pendant 1 jour puis 4,6 mg/kg pendant 6,4 jours. Les taux de guérison clinique et microbiologiques étaient respectivement de 89,7% et 86,2% [32]. Les 3 patients ayant présenté une rechute clinique et microbiologique avaient été traités pendant 8 à 10 jours et étaient porteurs d'un cathéter urinaire.

#### **d. Cotrimoxazole**

Le triméthoprimé a l'avantage d'une biodisponibilité élevée et d'une forte concentration dans les sécrétions prostatiques acides. La moindre diffusion de sulfaméthoxazole dans la prostate fait douter de la synergie des deux composants dans ce site [9]. L'incorporation de folates exogènes présents dans les urines est susceptible de diminuer son efficacité. Par ailleurs, des échecs cliniques ont été rapportés, malgré une sensibilité au triméthoprimé *in vitro*. Goodhart a rapporté 2 cas de bactériémies à entérocoques développées pendant un traitement par cotrimoxazole pour une infection urinaire à entérocoque [93]. Le second cas avait néanmoins des arguments en faveur d'une endocardite associée, ce qui ne permet pas de conclure à l'inefficacité du cotrimoxazole dans les infections urinaires. Wisell et *al.* ont réalisé une synthèse des quelques études cliniques évaluant l'efficacité du triméthoprimé dans les infections urinaires à entérocoque. Au total, 38 patients répartis dans 3 études étaient évaluables sur le plan thérapeutique, sans que soit précisé s'il s'agissait de cystites, de pyélonéphrites ou de prostatites. Parmi ces 38 cas, 31 étaient considérés guéris au cours du suivi, soit un taux de succès de 82% [92].

#### **e. Macrolides**

Les macrolides représentent la famille d'antibiotique ayant la diffusion prostatique la plus élevée. A l'inverse, leur concentration urinaire est relativement faible. Leur activité *in vitro* sur l'entérocoque est très limitée. De plus, l'activité des macrolides est diminuée en milieu acide (perte d'efficacité de 90% par point de pH en moins) [111]. Cette famille d'antibiotique serait donc plus adaptée en cas de prostatite chronique où les sécrétions prostatiques deviennent plus alcalines. Cette indication semble d'autant plus adaptée que les macrolides pourraient pénétrer et inhiber le biofilm, dont le rôle est suspecté dans les difficultés de traitement des prostatites, notamment chroniques [111]. Leur efficacité a été

notamment évaluée dans une étude prospective randomisée contrôlée chez 89 patients ayant une prostatite chronique à *Chlamydiae trachomatis*, traités par azithromycine (4,5 g au total, répartis sur 3 semaines) ou ciprofloxacine (500 mg x 2/jour pendant 20 jours). Le taux d'éradication bactériologique était meilleur pour l'azithromycine (80%) que pour la ciprofloxacine (38,6%), de même que le taux de guérison clinique (69% pour l'azithromycine et 34% pour la ciprofloxacine) [112].

#### **f. Daptomycine**

La daptomycine possède une excellente activité *in vitro* sur l'entérocoque, une élimination urinaire satisfaisante (66%), mais aucune étude n'a évalué sa diffusion prostatique, et son usage est exclusivement parentéral. Fisher et *al* rapportent l'utilisation de la daptomycine chez 5 patients porteurs d'une sonde urinaire, traités pour des infections urinaires à entérocoques résistants à la vancomycine [113]. Ce travail comportait 4 femmes et 1 seul homme. La symptomatologie, et notamment le type d'infection urinaire (cystite, pyélonéphrite) n'était pas précisée. La daptomycine a été utilisée à faible posologie (250mg/jour, soit 1,4 à 3,7 mg/kg), pendant une courte durée (5 jours). Au 3<sup>ème</sup> jour de traitement, la sonde urinaire a été changée pour 4 patients et retirée pour le dernier. Les 5 patients ont eu un ECBU de contrôle 48 heures et 10 à 15 jours après la fin du traitement. Tous étaient stériles. Aucun effet secondaire n'a été rapporté et le suivi 15 jours après la fin n'a montré aucune rechute clinique.

Aucune donnée concernant l'efficacité des autres antibiotiques pour le traitement des infections urinaires masculines à entérocoque n'a été retrouvée.

**Tableau 3.** Biodisponibilité, activité *in vitro*, et diffusion prostatique et urinaire des antibiotiques potentiellement actif sur l'entérocoque.

	<b>Bio- disponibilité</b>	<b>Sensibilité (S) de l'entérocoque</b>	<b>Concentration urinaire</b>	<b>Diffusion prostatique</b>
Pénicilline A	Ampicilline : 30-60% Amoxicilline : 75-90% [58, 105]	<i>E. faecalis</i> : 78 à 100% S [28, 30, 80, 87, 102], CMI <sub>90</sub> = 2mg/l [102] <i>E. faecium</i> : 15% S [80, 102], CMI <sub>90</sub> ≥ 32mg/l [102]	Elimination urinaire : 70% [58]	Ratio concentrations P <sup>1</sup> /S <sup>2</sup> <1 (0.4 à 0.8) [9, 56, 114] Ratio concentrations SP <sup>3</sup> /S =1.2 (prostate saine) à 4.3 (prostatite) [114]
Pipéracilline		Pipéracilline/tazobactam : CMI <sub>90</sub> = 8mg/l pour <i>E. faecalis</i> [102]	Elimination urinaire : 70% [58]	70,7µg/g prostate après injection de 4g IV chez des patients bénéficiant d'une RTUP <sup>4</sup> [59] Ratio concentrations SP/S =0.05 (prostate saine) [114]
Imipénème		<i>E. faecalis</i> : 99% S [81], CMI <sub>90</sub> = 4mg/l [102] Inactif sur <i>E. faecium</i> [58], CMI <sub>90</sub> ≥ 32mg/l [102]	Elimination urinaire : 70% [58]	5,3µg/g prostate après injection de 500mg chez des patients opérés d'un adénome [59] 0,2µg/ml sécrétions prostatiques chez des patients ayant une infection urinaire [59]
Glycopeptides		<i>E. faecalis</i> :95 à 99% S [80, 87], CMI <sub>90</sub> = 2mg/l [102] <i>E. faecium</i> : 41-82% S [80, 102], CMI <sub>90</sub> ≥ 64mg/l [102] Vancomycine inactive sur <i>E. gallinarum</i> et <i>E. casseliflavus</i>	Elimination urinaire : 90% [58]	Pas de données Teicoplanine : plus lipophile [58] : meilleure diffusion prostatique ?
Aminosides		Résistance intrinsèque de bas niveau. <i>E. faecalis</i> : haut niveau de résistance à la gentamicine : 9% en communautaire, 43% en hospitalier [87] <i>E. faecium</i> : haut niveau de résistance à la gentamicine : 58% [80]	Elimination urinaire : ≈100% [58]	Nétilmicine : meilleure diffusion prostatique que les autres aminosides : 10,1µg/g prostate après injection de 150mg Ratio concentrations P/S =2,5 (soit un ratio 6 fois plus élevé que pour l'amikacine) [115] Gentamicine : 1.3 à 3.8 µg/ml prostate après 2 injections [59]



Nitrofurantoïne	90% [58]	78 à 94% S [63] <i>E. faecalis</i> : 98.5% S [80] <i>E. faecium</i> : 61% S [80]	Elimination urinaire : 40% sous forme active [58]	Faible [59]
Cotrimoxazole	≈100% [105]	51 à 98% S [30, 63]	Elimination urinaire : >99% pour TMP 85% pour SMX dont 30% sous forme inchangée [58] Concentration urine/sérum =10 [92]	7.1 µg/g prostate pour TMP <sup>5</sup> 24 µg/g prostate pour SMX <sup>6</sup> [9] Ratio concentrations P/S =2,3 à 3.9 pour TMP et 0.3 à 0.5 pour SMX [59, 92, 114] TMP/SMX : ratio concentrations P/S =0.3 en cas de prostatite chronique [58]
Fosfomycine	Fosfomycine trometamol : 40% [58]	0 à 100% S selon les études [80, 96]	Elimination urinaire sous forme active : 95% pour la fosfomycine, 30 à 60% pour la fosfomycine- trometamol [97, 116]	Pas de données
Fluoro- quinolones	Ofloxacin : >95% Ciprofloxacine : 70% Lévofloxacine : 99% [58]	<i>E. faecalis</i> : 64% S [102] <i>E. faecium</i> : 14% S [102] CMI <sub>90</sub> ≥ 64mg/l [102]	Concentrations urine/sérum >1 Elimination urinaire : 84% pour lévofloxacine , 81% pour l'ofloxacine , 43% pour la ciprofloxacine [58]	Ciprofloxacine : 0.6 à 4.2 µg/g P [9] Ciprofloxacine : ratio concentrations SP/S =1.5 (prostate saine) et concentrations P/S =1.3 à 2.5 [114] Lévofloxacine : ratio concentrations P/S =2.7 [114] Concentration dans les SP : [58] moxifloxacine > ofloxacine >lévofloxacine >ciprofloxacine
Cyclines	Tétracycline : 60 à 88% Doxycycline : 90- 100% [58, 105, 117]	Tigécycline : CMI <sub>90</sub> = 0.12-0.25 mg/l [86, 102] <i>E. faecium</i> vanco-R : 98,3% S [86] CMI plus basses pour <i>E. faecium</i> [102] Tétracycline : <i>E. faecalis</i> : 10 à 57% S ; <i>E.</i> <i>faecium</i> : 52% S [80, 87]	Elimination urinaire : 30% pour la tétracycline, 20 à 60% pour la doxycycline, 33% pour la tigécycline [58, 105, 117]	Doxycycline : ratio concentrations P/S =0.4 à 1.1 [9, 114] Tétracycline : ratio concentrations SP/S=0.1 (prostate saine) [114]

Rifampicine		<i>E. faecalis</i> : 43% S en hospitalier et 63% S en communautaire [87]	Elimination urinaire : 6 à 30% [118]	Pas de données
Macrolides	Azithromycine : 37%, Clarithromycine 50% [105]	<i>E. faecium</i> : érythromycine : 9% S ; spiramycine : 29% S [104]	Faible excretion urinaire : 20% pour clarithromycine, 5% pour azithromycine et érythromycine [58]	Azithromycine : 2.54 µg/ml sécrétions prostatiques après 500mg PO [111] Clarithromycine : 3.8 µg/ml sécrétions prostatiques après 750mg PO [111] Ratio concentrations P/S >20 pour azithromycine, >34 pour rosamicine, >18 pour spiramycine (prostate non infectée), 2.5 pour clarythromycine, 0,9 pour érythromycine [111, 114]
Clindamycine	90% [105]	<i>E. faecium</i> : 27% S [104]	Métabolisme hépatique. Faible concentration urinaire [119]	Ratio concentration P/S >1 [59, 111]
Pristinamycine		<i>E. faecium</i> : 95,5% S [104]	Métabolisme hépatique. Elimination urinaire des 2 composants : 10% / 2% [120]	Pas de données
Linézolide	≈100% [58]	34,5 à 100% S [85-87, 102] <i>E. faecalis</i> : CMI <sub>90</sub> = 2mg/l [85] <i>E. faecium</i> : CMI <sub>90</sub> = 2-8 mg/l [86, 102]	Elimination urinaire : 35% sous forme active [58]	Pas de données
Daptomycine		>98,5% S [85-88] <i>E. faecalis</i> : CMI <sub>90</sub> = 1-2mg/l [85] <i>E. faecium</i> : CMI <sub>90</sub> = 2-4 mg/l [85, 86]	Elimination urinaire : 66% sous forme active [58]	Pas de données

1 : P = prostate ; 2 : S = sérum ; 3 : SP = sécrétions prostatiques ; 4 : RTUP = résection transurétrale de prostate ; 5 : TMP : triméthoprimine ; 6 : SMX : sulfaméthoxazole

## PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'analyse de la littérature permettait ainsi de conclure que la prise en charge des infections urinaires masculines à entérocoque était rendue complexe par :

- une épidémiologie mal connue : la plupart des études ne distinguent pas les colonisations des infections urinaires [11, 12, 28, 30-32], ne précisent pas s'il s'agit alors de cystites, pyélonéphrites, ou prostatites [121], et prennent en compte les ECBU polymicrobiens [74, 122], rendant alors incertaine la participation de l'entérocoque aux symptômes ;
- des données cliniques issues d'études portant sur les infections urinaires à entérocoque qui ne distinguent pas les hommes des femmes [121], ou à l'inverse des études portant spécifiquement sur les infections urinaires masculines, mais qui ne distinguent pas les entérocoques des autres uropathogènes [6] ;
- des données scientifiques sur la diffusion des antibiotiques dans la prostate issues d'études menées soit chez l'homme sain, soit chez le chien, qui ne reflètent donc pas nécessairement la diffusion des antibiotiques dans une prostate infectée, mais qui toutes concluent qu'un nombre limité d'antibiotiques diffuse dans la prostate ;
- l'absence de recommandation spécifique pour le traitement des infections urinaires masculines à entérocoque dans les référentiels, possiblement lié aux incertitudes mentionnées ci-dessus et à l'absence de toute étude d'évaluation des thérapeutiques des infections urinaires masculines à entérocoque.

L'objectif de l'étude était donc de décrire les caractéristiques cliniques, microbiologiques, et thérapeutiques des infections urinaires masculines à entérocoque, comme préalable à une étude thérapeutique.

# **TRAVAIL PERSONNEL**

## MATERIEL ET METHODES

L'analyse des colonisations et infections urinaires masculines à entérocoque décrites dans ce travail comportait un volet clinique et un volet microbiologique.

La partie clinique de l'étude consistait en l'analyse :

- rétrospective des données cliniques de 54 patients de sexe masculin qui avaient eu un diagnostic d'infection urinaire à entérocoque entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et 31 décembre 2011 ;
- prospective des données cliniques de 119 patients de sexe masculin qui avaient un ECBU monomicrobien à entérocoque entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2012, et dont la souche était analysée dans la partie microbiologique de l'étude.

La partie microbiologique de l'étude consistait en l'analyse :

- rétrospective des ECBU de l'ensemble des patients inclus, ne précisant que les critères microbiologiques analysés en routine ;
- prospective des ECBU des patients inclus entre le 1 janvier et le 30 juin 2012, pour lesquels les analyses menées en routine sur l'ECBU ont été complétées.

### A. Les patients

#### 1. Critères d'inclusion

##### a. Analyse rétrospective

Sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2011, les patients de sexe masculin, âgés de plus de 18 ans, admis au CHU de Rouen et qui avaient selon les données du codage un diagnostic de « prostatite », « infection urinaire », « pyélonéphrite », « entérocoque » ont été recensés. Ces données ont été croisées avec les données issues du laboratoire de microbiologie, portant sur les ECBU et hémocultures positives à entérocoques pendant cette période.

Ont été inclus dans l'étude les patients avec un diagnostic d'infection urinaire :

- dont l'ECBU était monomicrobien à entérocoque et, selon les recommandations des différentes sociétés savantes [12-14] :  $\geq 10^4$  UFC/ml en cas de recueil standard (2<sup>ème</sup> jet,

après toilette périnéale),  $\geq 10^3$  UFC/ml en cas de recueil sur sonde urinaire, ou  $\geq 10^2$  UFC/ml en cas de recueil par ponction transvésicale. L'IDSA (Infectious Diseases Society of America) précise qu'il n'existe pas suffisamment de données pour définir un seuil de bactériurie significative lorsque le recueil est effectué par collecteur pénien [12]. Sachant que cette donnée pouvait être difficile à obtenir lors de l'étude du dossier du patient, et que des patients ayant un collecteur pénien pourraient malencontreusement être classés dans le groupe « recueil standard », nous avons choisi de retenir le seuil de  $10^4$  UFC/ml également pour les patients porteurs d'un collecteur pénien.

- dont l'ECBU était polymicrobien, mais comportait un entérocoque en concentration significative, et était associé à au moins une hémoculture positive à entérocoque et qui avaient des signes fonctionnels d'infection urinaire, ces dernières conditions témoignant de la pathogénicité de ce germe et de sa porte d'entrée urinaire.

La leucocyturie ne faisait pas partie des critères d'inclusion (car souvent non précisée). Les souches d'entérocoques n'ont pas été collectées pendant cette période et n'ont pas fait l'objet de compléments d'analyses. Les dossiers de 54 patients (55 souches) identifiés par cette méthodologie ont pu être analysés.

## **b. Analyse prospective**

Sur la période comprise entre le 1 janvier et le 30 juin 2012, l'étude a été menée dans 3 sites pour diversifier la provenance des souches :

- laboratoire de microbiologie du CHU de Rouen,
- laboratoire de microbiologie du centre hospitalier Henri Becquerel à Rouen (cancérologie, hématologie),
- laboratoire d'analyses « Label bio » à Elbeuf (analyses en médecine communautaire).

Tous les prélèvements urinaires réalisés chez des hommes  $\geq 18$  ans, entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2012, isolant un entérocoque à un taux significatif ont été conservés. Les ECBU polymicrobiens ont été exclus, et n'ont été inclus dans l'étude que les patients dont la bactériurie était en concentration significative, selon les mêmes critères que dans l'analyse rétrospective.

Les souches d'entérocoques isolées ont fait l'objet d'un complément d'analyses microbiologiques : identification précise au rang d'espèce, antibiogramme étendu, et mesure

de la CMI de la ciprofloxacine, de la lévofloxacine, et de la daptomycine. Les dossiers de 119 patients (122 souches) ont ainsi été analysés.

## **2. Recueil de données cliniques**

Une fiche de recueil standardisée a été renseignée. Elle portait sur :

- le patient (âge, antécédents urologiques, immunodépression),
- la présentation clinique,
- le traitement
- l'évolution clinique quand les données étaient disponibles.

Ce recueil avait pour objectif de déterminer pour chaque patient s'il s'agissait d'une colonisation ou d'une infection urinaire. L'infection urinaire était définie dans notre étude par la présence d'un ECBU monomicrobien à entérocoque en concentration significative associé à au moins un signe ou symptôme compatible avec une infection urinaire : fièvre, frissons, douleur périnéale ou lombaire, dysurie, hématurie, pollakiurie, impériosités, sensibilité prostatique au toucher rectal, douleur à la palpation suspubienne, rétention aigüe d'urines, sans qu'une autre pathologie n'explique ces symptômes. Le diagnostic de colonisation urinaire était retenu chez les patients dont l'ECBU avait les mêmes caractéristiques que les patients infectés, mais qui ne présentaient aucun signe fonctionnel ou clinique en lien avec la bactériurie à entérocoque.

Une souche d'entérocoque était considérée comme nosocomiale lorsque le patient était hospitalisé depuis au moins 48 heures, et associée aux soins si le patient n'était pas hospitalisé depuis plus de 48 heures, mais que la bactériurie était liée à une intervention sur les voies urinaires, ou à un dispositif de drainage des urines. Une insuffisance rénale était définie par une clairance  $< 60\text{ml/min}$ , calculée selon la méthode de Cockcroft et Gault.

## **B. Analyse microbiologique**

### **1. Analyse rétrospective**

Au CHU de Rouen, chaque échantillon d'urine estensemencé en première intention sur une gélose CPS®. Le compte des leucocytes et hématies urinaires est réalisé manuellement à l'aide d'un hématimètre en cas de prélèvement des urines par recueil standard



ou par sondage, mais pas en cas de recueil sur sonde. Les entérocoques sont identifiés à l'aide des caractères suivants : colonies vertes sur CPS® (figure 4), diplocoques à Gram positif après coloration de Gram, groupe D selon la classification de Lancefield, et production de pyrrolidonyl arylamidase. La réalisation d'un antibiogramme dépend du taux de leucocyturie, du nombre d'espèces bactériennes isolées, et de leur concentration urinaire (annexe 5). Les antibiotiques testés en routine, par méthode de diffusion des disques, sont la furazolidone, l'ertapénème (aide à l'identification), l'amoxicilline, la nitrofurantoïne, le cotrimoxazole et la vancomycine. La sensibilité aux antibiotiques est interprétée selon les recommandations du CA-SFM et de l'EUCAST (annexes 3 et 4).

## **2. Analyse prospective**

L'analyse des ECBU menée en routine a été complétée dans la partie prospective de l'étude. Les entérocoques collectés entre janvier et juin 2012 ont été conservés dans des tubes gélosés à une température entre 2°C et 6°C, jusqu'aux analyses complémentaires réalisées en juillet et août 2012.

### **a. Identification**

Une identification au rang d'espèce a été réalisée à l'aide de galeries automatisées (rapid ID32 STREP®, bioMérieux). En cas d'identification de moindre qualité ( $T < 0,5$ ), cette méthode a été confrontée à une identification par l'automate « Phoenix », ainsi que par la méthode des 3 disques (Novobiocine, Mupirocine, Furazolidone). Lorsqu'une souche autre qu'*E. faecalis* et *E. faecium* était identifiée, ou lorsque les résultats étaient discordants, l'identification a été vérifiée par séquençage des 500 premiers nucléotides de l'ADNr 16S.

### **b. Sensibilité aux antibiotiques**

L'étude de sensibilité a été réalisée par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé, conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM 2012) [82], pour les antibiotiques suivants : ampicilline, érythromycine, lincomycine, pristnamycine, gentamicine (500µg), kanamycine (1000µg),

vancomycine, teicoplanine, nitrofurantoïne, cotrimoxazole, fosfomycine, rifampicine, tétracycline, tigécycline, et linézolide. L'oxacilline a été testée dans un but d'aide à l'identification (résistance naturelle des entérocoques).

La sensibilité aux fluoroquinolones (ciprofloxacine et lévofloxacine), ainsi qu'à la daptomycine ont été étudiées par mesure des CMI par méthode E-test®. Les diamètres des zones d'inhibition obtenues ont été interprétés selon les recommandations du CA-SFM (annexe 3) [82]. Pour la fosfomycine et la ciprofloxacine, il n'existe pas de diamètres critiques définis spécifiquement vis-à-vis des entérocoques par le CA-SFM ni l'EUCAST. Nous avons donc utilisé les diamètres critiques « non spécifiques d'une bactérie », proposés par le CA-SFM 2012. Les concentrations critiques utilisées pour l'interprétation de la sensibilité à la daptomycine sont celles définies par le CLSI (sensible si  $\leq 4$  mg/l) [86].

# RESULTATS

## A. Données cliniques

### 1. Origine et effectifs des inclusions

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2011 au CHU de Rouen, 54 hommes (55 souches) correspondant aux critères d'inclusion décrits ci-dessus ont été identifiés. Les ECBU étaient répartis de la façon suivante :

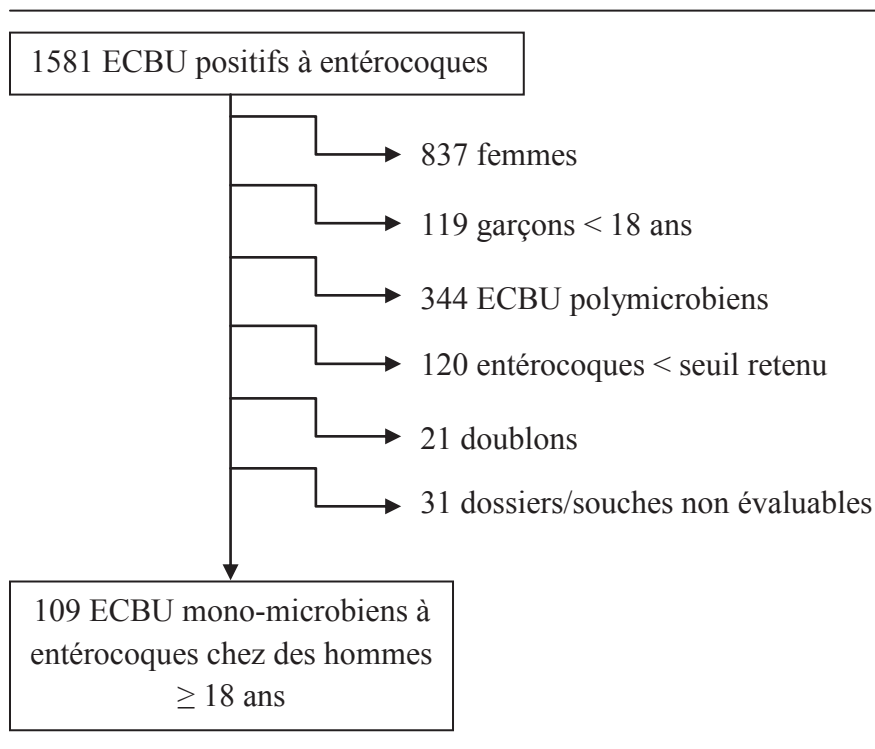
- 15 ECBU polymicrobiens (27%), chez des patients qui avaient au moins une hémoculture positive isolant un entérocoque et des signes fonctionnels urinaires,
- 40 ECBU monomicrobiens (73%).

Au CHU de Rouen, entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2012, 1581 ECBU étaient positifs à entérocoque. Après exclusion des femmes, des enfants, des cultures polymicrobiennes, des doublons (cultures positives à entérocoques de mêmes espèces chez un même patient à moins d'un mois d'intervalle), des patients dont le dossier n'a pu être retrouvé ou ne contenait pas d'information clinique, et des patients dont la souche n'a pu être retrouvée, 108 patients (109 souches) ont été inclus (figure 8). En effet, un patient avait 2 cultures urinaires positives à 2 entérocoques d'espèces différentes, à 4 mois d'intervalle.

Le centre hospitalier Henri Becquerel et le laboratoire « Label bio » à Elbeuf ont permis d'inclure respectivement 3 et 10 souches supplémentaires. En effet, 1 souche sur les 4 recueillies à Becquerel n'a pas pu être analysée secondairement, possiblement en lien avec une mauvaise conservation de la souche (échec de la culture) ; par ailleurs, s'agissant des patients pris en charge en médecine générale, les informations cliniques n'ont pas pu être recueillies pour 14 des 24 patients inclus initialement à Elbeuf.

Au total, l'analyse porte sur 177 souches :

- 55 en rétrospectif au CHU de Rouen
- 122 en prospectif, réparties entre le CHU de Rouen (n=109), le centre hospitalier Henri Becquerel (n=3), et le laboratoire d'Elbeuf (n=10)



**Figure 8.** Répartition des E. coli positifs à entérocoques, reçus entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2012 au CHU de Rouen.

L'entérocoque était très fréquemment isolé dans les E. coli, mais le plus souvent dans des cultures polymicrobiennes. Les E. coli monomicrobiens à entérocoque représentent 281/625 (45%) des E. coli positifs à entérocoque réalisés chez des hommes adultes.

## 2. Caractéristiques démographiques et motif d'admission

Les caractéristiques démographiques ont été analysées tant en rétrospectif qu'en prospectif ; les résultats présentés portent sur les 173 patients analysés. Les caractéristiques démographiques des patients sont synthétisées dans le tableau 4.

Les 173 hommes inclus avaient un âge moyen de 71 ans, étaient le plus souvent hospitalisés, notamment en urologie (44/156, soit 28% des hospitalisations). Le prélèvement urinaire était majoritairement réalisé dans un contexte nosocomial ou associé aux soins (143/177 cas, soit 81%). Pour 102 des 156 patients hospitalisés (65%), le motif d'entrée n'était ni fièvre, ni symptôme urologique, et n'était pas évocateur de prostatite. Pour les 54 autres patients, le motif d'admission était la fièvre (avec point d'appel urinaire ou sans point

d'appel) dans 18 cas seulement (12%), un motif urologique dans 36 cas (23%), dont 9 rétentions aiguës d'urines (6%) et 20 chirurgies urologiques programmées (13%).

**Tableau 4.** Caractéristiques démographiques de la population

	Nombre de patients/souches (n=173/177)	%
Age moyen/médian	71 ans [19-97]/74 ans	
Hospitalisés	156	88%
<i>médecine</i>	94	60%
<i>chirurgie</i>	55	36%
<i>réanimation</i>	6	4%
Ambulatoire	21	12%
<i>laboratoire « Label bio »</i>	9	
<i>consultation/HdJ* urologie</i>	6	
<i>urgences</i>	5	
<i>séance de dialyse</i>	1	
Nosocomial	114	65%
AAS**	29	16%
Communautaire	34	19%

\* Hôpital de jour ; \*\*Associé aux soins

### 3. Antécédents urologiques

Dans la population étudiée, 143/173 patients (83%) avaient un antécédent urologique ou néphrologique notable. L'ensemble des antécédents uro-néphrologiques répertoriés est présenté dans le tableau 5.

L'hypertrophie bénigne de prostate était très fréquente (37% des cas), 20 hommes (12%) ayant d'ailleurs un antécédent de résection transurétrale de prostate. On notait fréquemment une néoplasie des voies urinaires, qu'elle soit d'origine prostatique (15%), vésicale (9%) ou rénale (7%). La population étudiée comportait également des patients transplantés rénaux, dialysés, porteurs d'un cathéter urinaire permanent, ou ayant une maladie lithiasique des voies urinaires. Un grand nombre d'autres antécédents urologiques variés était rencontrés : sténoses de l'urètre (8 patients), traitées par endoprothèse ou dilatations itératives, présence d'une sonde JJ, uni ou bilatérale (n=8), hydronéphrose chronique (n=5), néphrectomie (n=5), polykystose rénale (n=2), cystite post-radique (2), fistule urodigestive

(n=2), mono-orchidie (n=1), Bricker pour vessie neurologique (n=1), polypes vésicaux (n=1), phimosis serré (n=1), incontinence urinaire (n=1), épидидymectomie (n=1), autosondages (n=1).

**Tableau 5.** Antécédents et traitements urologiques et néphrologiques

Antécédents	Nombre de patients (n=173)	%
Antécédents d'infection urinaire	40	23%
<i>prostatite aigüe</i>	28	16%
<i>pyélonéphrite aigüe</i>	5	3%
<i>orchi-épididymite</i>	3	2%
<i>prostatite chronique</i>	4	2%
<i>à entérocoque</i>	8	5%
Hypertrophie bénigne de prostate	64	37%
Résection transurétrale de prostate	20	12%
Néoplasie de prostate	26	15%
Prostatectomie	12	7%
Néoplasie vésicale	16	9%
Cystoprostatectomie-Bricker	6	3%
Néoplasie rénale confirmée/suspectée	8 /4	5% /2%
Transplantation rénale	6	3%
Rein unique fonctionnel	9	5%
Dialysés	9	5%
Cathéter urinaire à demeure	15	9%
Maladie lithiasique urinaire	7	4%
Autre antécédent urologique	39	23%
Traitement d'HBP	56	32%
<i>monothérapie</i>	42	24%
<i>bithérapie</i>	13	8%
<i>trithérapie</i>	1	1%
Traitement de l'hyperactivité vésicale	6	3%

#### 4. Antécédents neurologiques

Parmi les pathologies neurologiques rescencées, certaines avaient un retentissement incertain sur la miction : 33/173 patients (19%) avaient un antécédent d'accident vasculaire



cérébral (AVC), 28 (16%) avaient un syndrome démentiel, 3 (2%) un syndrome parkinsonien, et 1 avait une tumeur cérébrale. Pour les 21 autres patients (12%), l'antécédent neurologique était assurément responsable de troubles mictionnels : il s'agissait de 3 paraplégies post-traumatiques, 5 syndromes de la queue de cheval, 2 compressions médullaires, 2 scléroses en plaques, 2 vessies neurologiques secondaires à un AVC, 1 tétraparésie spastique, 1 atrophie multi-systématisée, 1 épidurite infectieuse, 1 épidurite métastatique. Dans les 3 derniers cas, les patients avaient une vessie neurologique dont l'origine n'était pas précisée.

## **5. Autres antécédents**

Une forte proportion de la population avait un facteur général favorisant les infections : 53/173 patients (31%) étaient diabétiques et 91 (53%) avaient un facteur d'immunodépression : il s'agissait pour 58 (34%) d'entre eux d'une néoplasie évolutive, 27 (16%) recevaient des immunosuppresseurs ou une chimiothérapie, 18 (10%) avaient un éthylisme chronique non sevré, 6 (3%) étaient atteints d'une maladie systémique, 1 patient était infecté par le VIH et 1 patient avait une aplasie médullaire.

Une insuffisance rénale était notée chez 69 patients (40%) alors qu'une insuffisance hépatique était notée chez 6 patients seulement (3%).

Pour 130 des 173 patients analysés (75%), un ECBU antérieur datant de plus d'une semaine était disponible. On retrouvait dans 47 cas (36%) un ECBU antérieur positif à entérocoque, le plus souvent en concentration non significative ou présent dans un ECBU polymicrobien. Dans la majorité des cas, il n'était donc pas possible d'affirmer s'il s'agissait du même entérocoque, car l'espèce et l'antibiogramme n'étaient pas précisés.

Les infections et colonisations urinaires à entérocoque survenaient essentiellement dans un contexte lié aux soins, chez des hommes très âgés ayant de très nombreuses comorbidités, et plus d'une fois sur 2 des pathologies anatomiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire.

## **6. Antibiothérapie et geste sur les voies urinaires récents**

Chez 87 patients (49%), une prescription récente (<3 mois) d'antibiotiques était retrouvée. Les molécules les plus fréquemment reçues étaient alors les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et les fluoroquinolones (tableau 6), ces 2 classes représentant à elles deux 42%

des antibiotiques prescrit. Une autre antibiothérapie à large spectre (imipénème, pipéracilline-tazobactam, ceftazidime) était également récemment prescrite dans 9 cas supplémentaires.

Par ailleurs, 117 patients (62%) avaient eu au cours des 3 mois précédents l'inclusion dans l'étude un geste sur les voies urinaires (tableau 6). Il s'agissait majoritairement de la pose d'un cathéter urinaire.

**Tableau 6.** Antibiothérapie et geste urologique récents

Evènement récent	n=177	%
Antibiothérapie récente (<3 mois)	87	49%
<i>céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération</i>	42	24%
<i>fluoroquinolones</i>	31	18%
<i>amoxicilline/+acide clavulanique</i>	23/14	13%/8%
<i>cotrimoxazole</i>	12	7%
<i>autre antibiothérapie large</i>	9	5%
<i>nitrofurantoïne</i>	6	3%
<i>pristinamycine</i>	5	3%
<i>non précisé</i>	3	2%
Geste urologique récent (<3 mois)	117	66%
<i>pose d'une sonde urinaire</i>	83	47%
<i>pose d'une sonde JJ</i>	9	5%
<i>autosondages quotidiens</i>	6	3%
<i>pose d'un cathéter suspubien</i>	6	3%
<i>résection transurétrale de prostate</i>	6	3%
<i>résection transurétrale de vessie</i>	5	3%
<i>urétrotomie, uréthroplastie</i>	4	2%
<i>cystoprostatectomie-bricker</i>	3	2%
<i>néphrectomie</i>	3	2%
<i>transplantation rénale</i>	2	1%
<i>pose d'une sonde de néphrostomie</i>	2	1%
<i>biopsies prostatiques</i>	2	1%
<i>prostatectomie</i>	1	1%
<i>orchidopexie, orchidectomie</i>	1	1%
<i>instillation vésicale de BCG</i>	1	1%
<i>pose de bandelette sous-urétrale</i>	1	1%
<i>exploration urodynamique</i>	1	1%
<i>colique néphrétique</i>	1	1%

## 7. Symptômes et distinction infection/colonisation

Les principaux symptômes mentionnés étaient la fièvre ou une hypothermie (94/172 cas, soit 55%), et une rétention aiguë d'urines (42/172, 24%). Une hématurie était présente

lors de 28/172 épisodes (16%). On notait également une douleur dans 26/169 cas (15%), le plus souvent abdominale ou lombaire, et testiculaire chez 1 patient. Des frissons étaient rapportés chez 16 patients (9%).

Les signes fonctionnels étaient plus rares : pollakiurie (12/171, 7%), brûlures mictionnelles (11/171, 6%), dysurie (9/171, 5%), et impériosités (5/171, 3%). La réalisation d'un toucher rectal n'était précisée que dans 16 cas (7 infections urinaires et 9 colonisations), et une douleur ou sensibilité de la prostate n'était jamais mentionnée.

Au total, chez 137 patients (80%), des symptômes pouvant être en rapport avec une infection urinaire étaient présents, mais chez 32 patients (18%), une autre étiologie pouvait expliquer le tableau clinique de façon évidente, et le diagnostic d'infection urinaire n'était pas spécifiquement retenu. Il s'agissait de patients qui présentaient un adénome ou adénocarcinome prostatique, ou une infection d'un autre site que les voies urinaires (pneumopathie, infection digestive...). Dans 14 autres cas, les symptômes n'étaient pas rattachés de manière certaine à une autre étiologie que l'infection urinaire, mais le diagnostic d'infection urinaire n'a cependant pas été retenu par les cliniciens responsables du patient, par exemple lorsque l'évolution était favorable sans antibiothérapie.

Les principaux symptômes observés chez les patients pour lesquels le diagnostic d'infection urinaire était finalement retenu avaient le même ordre de fréquence que dans la population associant les patients colonisés et infectés : fièvre (ou hypothermie) dans 66/86 cas (77%), rétention aigüe d'urines dans 28/87 cas (32%), hématurie dans 15/86 cas (17%).

Le diagnostic d'infection urinaire a été retenu pour 91 épisodes (52%), et le diagnostic de colonisation urinaire a été porté dans 86 cas (48%). Pendant la période de recueil prospectif des souches d'entérocoques, du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2012, période pendant laquelle le recueil des données était précoce après la survenue de l'épisode, un diagnostic de colonisations urinaire était retenu pour 85/122 patients (70%), et un diagnostic d'infection urinaire pour 37/122 (30%).

## **B. Données paracliniques**

Un syndrome inflammatoire était retrouvé chez 136/154 patients (88%), marqué par un taux moyens de globules blancs de 10,7 G/l [2,6-31,8 G/l], et une CRP moyenne à 96 mg/l [5-352 mg/l].

Un dosage de PSA a été réalisé chez 26 patients ; il était normal chez 16 patients (62%), et la valeur médiane était de 2,9 ng/ml [0,005-867 ng/ml] pour une norme < 4,4 ng/ml.

Chez 90 patients (51%), aucune imagerie des voies urinaires n'a été réalisée. 87 patients (49%) ont eu une imagerie des voies urinaires, échographie rénale et des voies urinaires par voie abdominale pour 56 patients (32%) et tomodensitométrie pour 31 patients (18%). Ces examens ont pu mettre en évidence, outre les caractéristiques attendues liées au antécédents (rein unique chez les transplantés ou néphrectomisés), une dilatation des cavités pyélocalicielles uni ou bilatérale dans 21 cas (12%), des lithiases des voies urinaires dans 5 cas (3%), une lésion suspecte de tumeur vésicale (n=5), rénale (n=2) ou prostatique (n=1) 4 vessies de lutte (2%), une hypertrophie prostatique d'allure bénigne dans 3 cas, des calcifications et remaniements prostatiques dans 1 cas, 1 orchite, 1 aspect de néphrite, 1 abcès rénal, 1 collection dans une loge rénale et 1 collection au contact d'un uretère. Au total, l'imagerie mettait en évidence une anomalie chez 35 patients (40%) chez qui elle était réalisée.

Un prélèvement histologique ou cytologique était réalisé chez 26 patients, au cours de l'hospitalisation pendant laquelle la bactériurie à entérocoque était étudiée, dont le résultat était retrouvé pour 24 patients. Les diagnostics histologiques retenus étaient alors : carcinome vésical (n=6), adénocarcinome prostatique (n=6), carcinome rénal (n=3), adénomyome prostatique (n=6). Toutes les cytologies urinaires prélevées (n=6) mettaient en évidence des cellules urothéliales dystrophiques suspectes.

## **C. Données microbiologiques**

### **1. Indications et conditions de réalisation des ECBU**

Les indications et conditions de réalisation des ECBU sont résumées dans les tableaux 7 et 8. L'indication principale des prélèvements urinaires (tableau 7) mentionnée dans les dossiers ou sur les demandes d'examen était majoritairement de la fièvre (ou une hypothermie), puis un motif urologique (rétention aigüe d'urines, signes fonctionnels urinaires). Dans 25 cas (14%), il s'agissait d'un prélèvement réalisé de manière systématique au vu du contexte : en pré ou post-opératoire d'une chirurgie urologique, avant perfusion d'immunosuppresseurs, après transplantation rénale, dans le cadre du bilan annuel des

dialysés, ou encore lors d'une tentative d'ablation de sonde urinaire après un épisode de rétention aigüe d'urines.

Les urines étaient essentiellement prélevées sur sonde urinaire (45% des cas, tableau 8). Un recueil par méthode standard (2<sup>ème</sup> jet d'urines) ne concernait que 33% des prélèvements.

**Tableau 7.** Indications des prélèvements urinaires

Indication principale de l'ECBU	n=177	%
<i>fièvre, hypothermie</i>	78	44%
<i>systématique</i>	25	14%
<i>inconnu</i>	24	14%
<i>signes fonctionnels urinaires</i>	19	11%
<i>rétention aigüe d'urines</i>	14	8%
<i>insuffisance rénale</i>	7	4%
<i>douleur</i>	6	3%
<i>syndrome inflammatoire biologique</i>	4	2%

**Tableau 8.** Conditions de prélèvement des ECBU

Méthode de recueil des urines	n=177	%
<i>sur sonde</i>	79	45%
<i>standard</i>	59	33%
<i>par sondage</i>	22	12%
<i>bricker</i>	8	5%
<i>collecteur pénien</i>	4	2%
<i>ponction transvésicale</i>	3	2%
<i>peropératoire (urines pyéliquies)</i>	2	1%

## 2. Bandelettes urinaires

La réalisation de bandelettes urinaires n'était tracée dans le dossier que pour 63 patients (36%) (tableau 9). Une hématurie était le résultat anormal le plus fréquemment retrouvé (n= 33/47, 70%), la leucocyturie n'était détectée que pour 36/63 patients (57%). La présence de nitrites pourtant non attendue au cours de bactériuries à entérocoque était détectée dans les urines de patients 13/62 (21%). Parmi les 15 patients bactériémiques à entérocoque qui ont été inclus dans l'étude malgré un ECBU polymicrobien, le résultat des BU était disponible pour 3 : détection de nitrites négative pour 2, positive pour 1. Les 12 autres

bandelettes urinaires positives aux nitrites concernaient des cultures positives à entérocoque sans autre pathogène associé.

**Tableau 9.** Bandelettes urinaires

Bandelettes urinaires	n=177	%
<i>leucocytes positifs</i>	36/63	57%
<i>nitrites positifs</i>	13/62	21%
<i>hématies positives</i>	33/47	70%
<i>pH moyen</i>	5,6	

### 3. ECBU

Sur les 177 ECBU réalisés, le compte cellulaire des leucocytes n'était réalisé que dans 97 analyses (55%), et le compte des hématies dans 94 analyses (53%) (tableau 10). Dans les autres cas, soit le compte cellulaire n'avait pas été recherché car le prélèvement des urines était réalisé chez un patient porteur de sonde urinaire, chez qui le taux de leucocytes est présumé élevé en raison d'une réaction à corps étranger, soit les cellules étaient lysées, soit le laboratoire ne répondait que de façon semi-quantitative. Un taux de leucocytes  $> 10^4/ml$  était retrouvé chez 84 patients (87%), et une hématurie  $> 10^4/ml$  était retrouvée chez 46 patients (49%). La présence d'une leucocyturie avait une sensibilité de 93% et une spécificité de 22% pour le diagnostic d'infection urinaire. Sa valeur prédictive positive était de 62% et sa valeur prédictive négative de 69%.

**Tableau 10.** Analyse des ECBU de l'ensemble des souches incluses

ECBU	Prospectif		Rétrospectif		Total	
	n=122	%	n=55	%	n=177	%
leucocytes $> 10^4/ml$	53/64	83%	31/33	94%	84/97	87%
hématies $> 10^4/ml$	26/63	41%	20/31	65%	46/94	49%
entérocoque						
$10^3 UFC/ml$	8/121	7%	2/55	4%	10/176	6%
$10^4 UFC/ml$	15/121	12%	6/55	11%	21/176	12%
$10^5 UFC/ml$	40/121	33%	19/55	34%	59/176	33%
$10^6 UFC/ml$	39/121	32%	22/55	40%	61/176	35%
$10^7 UFC/ml$	19/121	16%	6/55	11%	25/176	14%
autres germes	0/122	0%	15/55	27%	15/177	8%



La présence de leucocytes et d'hématies urinaires était plus importante pour les souches recueillies en rétrospectif, possiblement du fait de la sélection dans ce groupe de patients infectés et de l'exclusion des patients colonisés. Néanmoins, les concentrations bactériennes urinaires étaient proches dans les 2 groupes analysés.

Lorsque les concentrations bactériennes urinaires étaient  $\leq 10^5$  UFC/ml, 80% des leucocyturies et 40% des hématuries étaient significatives. Lorsque les concentrations bactériennes urinaires étaient  $> 10^5$  UFC/ml, 95% des leucocyturies et 61% des hématuries étaient significatives.

La concentration bactérienne urinaire de  $10^3$  UFC/ml était peu fréquente, au vu des critères d'inclusion choisis (seuls les ECBU prélevés sur sonde étaient inclus à ce seuil). Les concentrations bactériennes élevées prédominaient ( $\geq 10^5$  UFC/ml dans 82% des cas), en particulier en cas d'infection urinaire à entérocoque :  $\geq 10^5$  UFC/ml pour 90% des patients, et  $\geq 10^6$  UFC/ml pour 52%. La sensibilité et la spécificité d'une bactériurie  $\geq 10^5$  UFC/ml pour le diagnostic d'infection urinaire à entérocoque étaient respectivement de 90% et 28,6%. La valeur prédictive positive était de 60% et la valeur prédictive négative était de 71%.

#### 4. Identification des entérocoques

L'identification au rang d'espèce des 55 souches d'entérocoque incluses en 2010-2011 n'était précisée que dans 14 cas (25%), et répartie en 7 *E. faecium*, 6 *E. faecalis* et 1 *E. avium*. Dans 41 cas (75%), les cliniciens ayant en charge les patients n'ont pas réclamé au laboratoire cette information malgré le diagnostic d'infection urinaire.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2012, 122 souches d'entérocoques ont été prospectivement incluses. L'identification à l'aide des galeries rapid ID32 STREP® (bioMérieux) a permis d'identifier 102 *E. faecalis* (84%), 19 *E. faecium* (15%) et 1 *E. hirae* (1%), avec un bon niveau de qualité (moyenne =99,7%). Dans les 5 cas où le coefficient T était  $< 0,5$  (calculé à partir du nombre de tests ayant un résultat atypique pour une espèce donnée), l'identification a été contrôlée par automate de type Phoenix (5 *E. faecium* identifiés avec 99% de certitude), et par la méthode des 3 disques, montrant dans les 5 cas un profil d'*E. faecium* également (résistant contact à la furazolidone, sensible à la mupirocine et à la novobiocine). La souche identifiée comme un *E. hirae* a également été contrôlée par Phoenix avec des résultats concordants et excellents ( $> 99\%$ ). Cependant, après contrôle par des techniques de biologie moléculaire, cette souche s'est avérée être un *E. durans*.

Au total, l'identification au rang d'espèce est donc connue pour 136 dossiers, avec cette répartition : 108/136 *E. faecalis* (79%), 26 *E. faecium* (19%), 1 *E. durans* (1%) et 1 *E. avium* (1%).

## 5. Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité des souches d'entérocoques incluses en 2010-2011 aux antibiotiques testés en routine est présentée dans le tableau 11 ; La sensibilité des souches d'entérocoques incluses en 2012, testées en prospectif, est détaillée dans les tableaux 12 et 13.

**Tableau 11.** Sensibilité des entérocoques inclus en rétrospectif aux antibiotiques testés en routine

	Nombre de souches sensibles									
	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		<i>E. avium</i>		<i>Enterococcus spp</i>		Total	
	n=6	%	n=7	%	n=1	%	n=41	%	n=55	%
Amoxicilline	6/6	100%	1/7	14%	1/1	100%	39/39	100%	47/53	89%
Nitrofurantoïne	4/4	100%	0/6	0%	NP*	NP*	37/38	97%	41/48	85%
Cotrimoxazole	0/6	0%	0/7	0%	0/1	0%	1/39	3%	0/53	0%
Vancomycine	6/6	100%	7/7	100%	1/1	100%	39/39	100%	53/53	100%

\* Non précisé

Toutes les souches testées étaient sensibles à la vancomycine. Toutes les souches d'*E. faecalis* étaient sensibles à l'amoxicilline et aux furanes, tandis que les souches d'*E. faecium*, n'étaient sensibles à ces molécules que dans 14% et 0% des cas respectivement. Dans 7 cas, les furanes n'ont pas été testés, généralement parce que l'entérocoque était retrouvé en même temps dans les hémocultures, les furanes n'étant pas indiqués dans les infections systémiques. Pendant cette période, aucune souche n'était répondeuse sensible au cotrimoxazole. En effet, l'EUCAST précise que l'activité du cotrimoxazole *in vivo* est incertaine pour l'entérocoque, et recommande de pondérer les résultats obtenus *in vitro* (annexe 4).

**Tableau 12.** Sensibilité des *E. faecalis* et *E. faecium* aux antibiotiques testés en prospectif par la méthode de diffusion des disques

	Diamètres (mm) [min-max]	Nombre de souches sensibles					
		Total		<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
		n=122	%	n=102	%	n=19	%
Ampicilline	24 [0-32]	105	86%	102	100%	2	11%
Erythromycine	9 [0-30]	29	24%	28	27%	0	0%
Lincomycine	2 [0-21]*			**	**	1	5%
Pristinamycine	30 [25-40]*			**	**	18	95%
Gentamicine***	22 [0-37]	94	77%	81	79%	12	63%
Kanamycine***	11 [0-36]	56	46%	51	50%	4	21%
Vancomycine	21 [17-29]	122	100%	102	100%	19	100%
Teicoplanine	21 [17-28]	122	100%	102	100%	19	100%
Nitrofurantoïne	24 [8-30]	106	87%	102	100%	4	21%
Cotrimoxazole	23 [0-37]	89	73%	86	84%	2	11%
Fosfomycine	22 [0-27]	116	95%	98	96%	17	89%
Rifampicine	25 [12-41]	118	97%	100	98%	17	89%
Tétracycline	16 [0-39]	41	34%	23	23%	17	89%
Tigécycline	27 [22-34]	122	100%	102	100%	19	100%
Linézolide	31 [26-38]	122	100%	102	100%	19	100%
Oxacilline	13 [0-20]						

\* *E. faecium* seulement \*\* *E. faecalis* : résistance naturelle de type LS<sub>A</sub>

\*\*\* Résistance naturelle de bas niveau aux aminosides

**Tableau 13.** Sensibilité des *E. faecalis* et *E. faecium* aux antibiotiques testés en prospectif par méthode CMI (E-test®)

	Nombre de souches sensibles							
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Total		<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	(mg/l)	(mg/l)	n=122	%	n=102	%	n=19	%
Lévofloxacine	0,75	>32	89	73%	86	84%	2	11%
Ciprofloxacine	1	>32	24	20%	21	21%	2	11%
Daptomycine	0,25	1,5	122	100%	102	100%	19	100%

Les 122 souches testées étaient sensibles à la vancomycine, la teicoplanine, la daptomycine, le linézolide et la tigécycline. Toutes les souches d'*E. faecalis* étaient sensibles à l'ampicilline et aux furanes. La souche d'*E. durans* était sensible à tous les antibiotiques testés sauf aux furanes et à l'oxacilline. Les souches d'*E. faecium* étaient globalement plus résistantes aux antibiotiques, à l'exception de la lincomycine, la pristinamycine (résistance naturelle pour *E. faecalis*) et de la tétracycline, à laquelle 89% des *E. faecium* étaient sensibles (Figure 9). Seulement 11% des *E. faecium* étaient sensibles à l'ampicilline, au cotrimoxazole, et aux fluoroquinolones. Une résistance (ou une sensibilité intermédiaire) à l'érythromycine, à la lincomycine, à la nitrofurantoïne et à la gentamicine (résistance de haut niveau) étaient notée chez respectivement 100%, 95%, 79% et 37% des *E. faecium*.

Parmi les 122 souches, 84 (69%) étaient résistantes à  $\geq 3$  classes d'antibiotiques (en plus des résistances naturelles). Il s'agissait de 66 *E. faecalis* et 18 *E. faecium*, soit respectivement 65% et 95% de l'ensemble des *E. faecalis* et *E. faecium*. Dans 66 cas (79%), ces souches étaient d'origine nosocomiale ou associées aux soins. Parmi les *E. faecium*, une souche était résistante à 7 classes d'antibiotiques. Seules 3 souches d'*E. faecalis* (3/122 souches soit 2%) étaient sauvages.

Les CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> de la daptomycine étaient respectivement de 0,25 mg/l et 1,5 mg/l. Celles des fluoroquinolones étaient plus élevées : 0,75 mg/l et >32 mg/l pour la lévofloxacine et 1 mg/l et >32 mg/l pour la ciprofloxacine. Dans notre étude, la lévofloxacine était donc plus active *in vitro* sur l'entérocoque que la ciprofloxacine.

## 6. Hémo-cultures

Au moins une paire d'hémocultures a été prélevée lors de 82/177 épisodes (46% des cas). Elles étaient positives dans 29/82 cas (35% des patients prélevés, et 16% de l'ensemble des cas), et 11 d'entre-elles étaient polymicrobiennes (38%). Les bactéries retrouvées étaient *E. faecalis* (24 cas, soit 83%), *E. faecium* (4 cas, soit 14%), 1 *E. avium* et 13 autres bactéries surajoutées aux entérocoques. Parmi les 11 cas d'hémocultures polymicrobiennes, pour 7 patients la totalité des pathogènes retrouvés dans les hémocultures étaient également présents dans l'ECBU. Dans 2 autres dossiers, il s'agissait de staphylocoques à coagulase négative, probables contaminants du prélèvement, associé dans l'hémoculture à l'entérocoque, tandis que les cultures urinaires isolaient uniquement un entérocoque.. Enfin, dans les 2 derniers cas, il existait des discordances sang/urine : *Pseudomonas putida* et *E. faecalis* dans les

hémocultures versus *Pseudomonas aeruginosa* et *E. faecalis* dans les urines ; et *E. coli*, *Bacteroides* et *E. faecalis* dans les hémocultures versus *E. coli*, entérocoque et *Providencia stuartii* dans les urines.

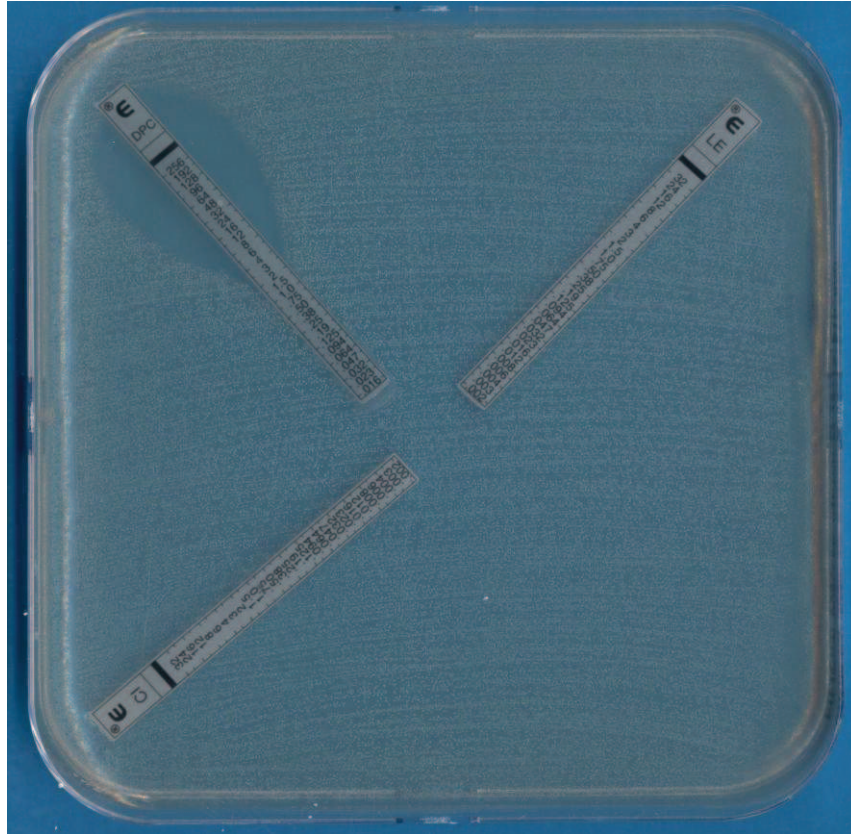
Lorsqu'un entérocoque était isolé dans les hémocultures, l'antibiogramme de la souche isolée dans les urines pouvait être limité aux 4 molécules testées en routine (ampicilline, nitrofurantoïne, cotrimoxazole, et vancomycine) ou non réalisé, et l'identification n'était pas toujours réalisée au rang d'espèce, ne permettant pas de comparaison systématique des souches urinaires et sanguines. Lorsqu'une comparaison était possible, le profil de sensibilité aux 3 molécules testées à la fois dans le sang et les urines était identique.

Entre janvier et juin 2012, parmi les 119 patients dont les cultures urinaires isolaient un entérocoque à taux significatif (n=122), 5 (4%) étaient bactériémiques à entérocoque. Des hémocultures positives à entérocoque étaient donc notées chez 5 des 37 cas (14%) d'infections urinaires diagnostiquées pendant cette période.



**Figure 9a.** Souche d'*E. faecium* multirésistante issue de notre série





**Figure 9b.** Souche d'*E. faecium* multirésistant issue de notre série

## **D. Traitement et évolution**

### **1. Complications septiques graves**

Deux patients ont présenté des complications infectieuses graves d'une bactériémie à entérocoque à point de départ urinaire.

Le premier est un homme de 67 ans, diabétique, suivi pour un carcinome vésical traité par BCG thérapie, qui a développé juste après une instillation vésicale de BCG un tableau septique avec fièvre, frissons, et signes fonctionnels urinaires. L'ECBU et les hémocultures étaient positives à *E. faecalis*. Le scanner abdominal montrait des foyers bilatéraux de néphrite, et 2 abcès du pôle supérieur du rein gauche ; l'échographie cardiaque transoesophagienne (ETO) mettait en évidence une végétation sur la valve aortique bicuspide.

Le 2<sup>ème</sup> patient âgé de 78 ans, était hospitalisé pour une anasarque en lien avec une insuffisance cardiaque et rénale terminale. Peu après la pose d'une sonde urinaire, il a présenté un tableau septique avec des hémocultures et un ECBU positifs à *E. faecalis*.

Quelques jours plus tard, il a développé une ostéoarthrite du genou gauche. La culture de la ponction articulaire était stérile (sous amoxicilline) mais la PCR 16S était positive à *E. faecalis*. L'ETO ne retrouvait pas d'arguments en faveur d'une endocardite associée.

## 2. Indications du traitement antibiotique

Parmi les 91 cas pour lesquels le diagnostic d'infection urinaire a été retenu, tous ont reçu un traitement antibiotique, à l'exception d'un épisode diagnostiqué dans un contexte de décès imminent. Par ailleurs, 8 des 86 patients pour lesquels le diagnostic de colonisation était retenu ont reçu une antibiothérapie, justifiée par le contexte : geste urologique programmé sur les voies urinaires, ou immunodépression.

## 3. Modalités de traitement antibiotique

Les différents antibiotiques reçus par les patients traités pour une infection urinaire sont recensés dans le tableau 14.

**Tableau 14.** Antibiotiques utilisés pour les infections urinaires

Molécule	Nombre de souches traitées (n=90)	%
Amoxicilline	61	68
Vancomycine	9	10
Ofloxacine	6	7%
Gentamicine	5	6%
Amoxicilline-acide clavulanique	5	6%
Lévofloxacine	4	4%
Teicoplanine	4	4%
Furadantine	4	4%
Pipéracilline-tazobactam	3	3%
Amikacine	2	2%
Imipénème	2	2%
Ciprofloxacine	1	1%
Cotrimoxazole	1	1%
Linézolide	1	1%
Orbénine	1	1%



L'amoxicilline était l'antibiotique le plus fréquemment employé, administré à 61 patients (68%). Il s'agissait de la molécule la plus souvent choisie pour traiter les infections urinaires à *E. faecalis*. La molécule la plus employée pour le traitement des infections urinaires à *E. faecium* était la vancomycine (50% des cas).

Dix patients ont reçu un glycopeptide (11%) : 8 infections traitées par un antibiotique de cette classe correspondaient logiquement à des infections par des *E. faecium* résistants à l'amoxicilline ; un patient a reçu un glycopeptide au début de la prise en charge, probablement avant que l'antibiogramme ne soit disponible. A l'inverse, le dernier patient a été traité par vancomycine 13 jours sans que la justification d'un tel choix ne puisse être retrouvée dans le dossier (souche sensible à l'amoxicilline, absence de notion d'allergie connue aux bêta-lactamines). La teicoplanine était utilisée 3 fois en relais de la vancomycine et 1 fois en traitement d'attaque.

Les fluoroquinolones ont été utilisées 11 fois (12% des cas), principalement l'ofloxacine, pour le traitement d'infections urinaires à *E. faecalis* (n=3), *E. faecium* (n=2), l'espèce n'étant pas précisée dans les 6 autres cas, et cela malgré une résistance *in vitro* dans 3 cas, et l'absence de données sur la sensibilité dans 3 autres cas. De même, le patient traité par cotrimoxazole était infecté par un entérocoque résistant *in vitro* à cette molécule, et un autre patient recevait de l'orbénine, non active *in vitro* sur les entérocoques.

Cinq patients (6%) étaient traités par amoxicilline-acide clavulanique. Deux de ces prescriptions étaient justifiées par une infection associée (digestive ou pulmonaire), mais dans les 3 autres cas, aucune précision n'expliquait l'ajout d'acide clavulanique à l'amoxicilline.

Le linézolide était utilisé chez un patient (1%). Ce choix était justifié par une allergie à la vancomycine chez un patient infecté par un *E. faecium* résistant à l'amoxicilline.

Les furanes ont été prescrites chez 4 hommes (4%), parmi lesquels 1 seul avait un antécédent de prostatectomie.

Un aminoside était utilisé chez 7 patients (8% des cas), tous bactériémiques. Dans 6/7 cas, cette prescription était justifiée par un bas niveau de résistance à la molécule choisie (niveau de résistance non précisé dans le dernier cas). Les 22 autres patients bactériémiques ont été traités par monothérapie malgré une souche de bas niveau de résistance aux aminosides.

Enfin, l'imipénème et l'association pipéracilline-tazobactam étaient utilisés dans 2% et 3% des cas respectivement. Ces choix étaient toujours argumentés : traitement probabiliste avec utilisation récente d'antibiotiques à large spectre, ou infection à bactérie sécrétrice de bêta-lactamase à spectre étendu associée.

#### **4. Adéquation entre l'antibiogramme et les modalités de traitement**

Pour 6 patients (7%), les molécules antibiotiques reçues étaient présumées inefficaces selon les données de l'antibiogramme : les traitements prescrits malgré un profil de sensibilité *in vitro* intermédiaire ou résistant étaient : fluoroquinolones (n=3), cotrimoxazole (n=1), orbénine (n=1), nitrofurantoïne (n=1).

#### **5. Durée de traitement**

La durée de traitement reçu par les patients était connue dans 70/91 cas d'infections. Elle était en moyenne de 19 jours [5-90 jours], avec une médiane de 18,5 jours.

Chez les patients infectés à *E. faecalis*, la durée moyenne d'antibiothérapie était plus longue que chez les patients infectés à *E. faecium* (respectivement 21 et 13 jours), sans qu'aucune justification consignée dans les dossiers n'explique cela. Notamment, il n'était pas retrouvé de toxicité motivant l'arrêt des glycopeptides chez les patients infectés à *E. faecium*.

La durée d'antibiothérapie moyenne était comparable chez les patients dont les hémocultures étaient positives (19 jours) ou non (17 jours).

#### **6. Evolution**

##### **a. Taux de succès clinique**

Des données concernant l'évolution sous traitement n'ont pu être obtenues que pour 86 patients.

L'évolution clinique initiale sous traitement était jugée favorable dans 75/86 cas (87%). Les 11 autres cas correspondaient à la persistance de signes fonctionnels urinaires (2 patients), ou au décès (9 cas dont 2 expliqués par une autre étiologie et 7 d'origine multifactorielle, pour lesquels le sepsis à entérocoque a pu être un facteur favorisant sans pour autant être la cause principale).

Plus tardivement, entre 1 et 3 mois après la prise en charge de l'infection urinaire à entérocoque, une évaluation clinique n'était renseignée que pour 19 patients parmi lesquels 14 (74%) avaient une évolution clinique jugée favorable sur le plan infectieux. Parmi les 5 cas

d'évolution défavorable, la symptomatologie évocatrice d'infection urinaire récidivante était reliée à un autre germe, ou à une pathologie sous jacente évolutive dans 4 cas. Chez le dernier patient un diagnostic de prostatite chronique bactérienne à entérocoque a été retenu (récidive de signes fonctionnels urinaires, multiples ECBU ultérieurs positifs à entérocoque avec le même antibiogramme). Le faible nombre de patients pour lesquels les données d'évolution clinique après traitement étaient disponibles ne permettait pas de faire d'analyse en sous-groupe selon les modalités de traitement.

### **b. Taux de succès microbiologique**

Un ECBU de contrôle précoce (1 semaine après l'arrêt des antibiotiques) était disponible pour 24 patients parmi les 90 cas d'infections urinaires traitées (27%). Pour 4 d'entre eux (17% des cas), la culture était positive à entérocoque dont les antibiogrammes étaient respectivement non précisés (n=2) ou différents (n=2).

Un ECBU de contrôle tardif (entre 1 et 3 mois après l'arrêt des antibiotiques) n'était disponible que pour 26 des 90 cas d'infections urinaires traitées (29%). Dans 7 cas (28%), la culture était positive à entérocoque dont les antibiogrammes étaient respectivement non précisés (n=3) ou identiques pour les 4 antibiotiques testés en routine (n=4).

Trois patients supplémentaires ont eu des ECBU plus tardifs encore (> 3 mois) dont la culture était positive à entérocoque.

Au total, 12 patients parmi les 90 traités initialement (13%), ont eu un ECBU de contrôle positif à entérocoque (toutes périodes confondues), parmi lesquels l'antibiogramme était semblable au premier dans 5 cas (6%) et non précisé dans 6 cas (7%). On pouvait ainsi conclure à une rechute microbiologique probable chez 6% des patients, possible chez 7% des patients, et à une récurrence avec un autre entérocoque chez 1 patient (1%). Parmi les 11 patients ayant fait une rechute probable ou possible, 8 (73%) avaient été initialement traités par de l'amoxicilline (active *in vitro*) avec une durée moyenne de 24 jours [15-40 jours], et une dose entre 3 et 12 grammes/jour. Un patient avait reçu de l'orbénine (1gramme 3 fois par jour) pendant 28 jours, et les 2 derniers patients avaient été traités par fluoroquinolones, 21 et 14 jours respectivement, sans que la sensibilité des entérocoques *in vitro* ne soit précisée.

Pour 11 de ces 12 cas, malgré la rechute ou la récurrence microbiologique, les patients restaient asymptomatiques, mais pour un patient, les symptômes de prostatite se surajoutaient, et le diagnostic de prostatite chronique à *E. faecium* était retenu *a posteriori*. Ce patient a

bénéficié successivement de 2 antibiothérapies par fluoroquinolones en 2010 (3 jours de ciprofloxacine avec un relai par 18 jours d'ofloxacine, puis à nouveau 28 jours d'ofloxacine), puis d'un traitement par vancomycine en 2011 (durée non précisée). La sensibilité *in vitro* aux fluoroquinolones de l'*E. faecium* retrouvé dans les urines à chacun de ces 3 épisodes n'était pas précisée. Aucun traitement antibiotique de seconde ligne n'a été prescrit aux autres patients ayant fait une rechute microbiologique.

Le faible effectif des patients en échec, les différences de terrain, et les différentes modalités de traitement antibiotique ne permettaient pas de comparaison statistique.

## **E. Comparaison entre infections et colonisations urinaires**

Les caractéristiques démographiques, cliniques, et microbiologiques des patients pour lesquels le diagnostic d'infection urinaire a été retenu ont été comparées aux patients pour lesquels le diagnostic de colonisation urinaire a été retenu (tableau 15 et 16).

En analyse univariée, les facteurs associés significativement à la présence d'une infection urinaire étaient un âge plus avancé (72,9 versus 68,5 ans,  $p < 0,001$ ), la présence de symptômes ou signes cliniques, un syndrome inflammatoire biologique élevé (CRP=120 vs 66 mg/l,  $p < 0,001$  et GB moyens=12 versus 9,14 G/l,  $p < 0,001$ ), des hémocultures positives, et un seuil de bactériurie plus élevé ( $\geq 10^5$  UFC/ml) (tableau 15).

Ni l'origine nosocomiale ou hospitalière des souches, ni les antécédents des patients, notamment ceux d'infections urinaires ou d'immunodépression, ni un événement urologique récent n'étaient associés à un risque plus élevé d'infection urinaire. Le diabète et la présence d'une leucocyturie étaient plus fréquents chez les sujets infectés que colonisés, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Les facteurs significativement associés à la survenue d'une infection urinaire en analyse univariée ont été inclus dans une analyse multivariée (Tableau 16). Seule la présence de symptômes était alors significativement associée aux infections ( $p < 0,001$ ), validant ainsi le fait que les cliniciens considéraient les symptômes comme facteur essentiel pour retenir le diagnostic d'infection urinaire plutôt que de colonisation urinaire.

**Tableau 15.** Comparaison par analyse univariée des infections et des colonisations urinaires.

	Infections		Colonisations		p
	n=91	%	n=86	%	
Age moyen	72,9		68,5		<b>0,0041</b>
Nosocomial	62	68%	52	60%	} 0,54
Communautaire	15	16%	19	22%	
Associé aux soins	14	15%	15	17%	
Hospitalier	84	92%	72	84%	} 0,774
Ambulatoire	7	8%	14	16%	
<b>Antécédents</b>					
Antécédents d'infections urinaires	16	18%	24	28%	0,12
Antécédents uro-néphrologiques	74	81%	69	80%	0,6
Diabète	33	36%	20	23%	0,46
Immunodépression	43	47%	48	56%	0,31
Antibiothérapie < 3 mois	40	44%	47	55%	0,89
<i>céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération</i>	18	20%	24	28%	0,51
<i>fluoroquinolones</i>	16	18%	15	17%	0,55
Geste urologique < 3 mois	63	69%	54	63%	0,61
Antécédent d'ECBU à entérocoque	20	22%	27	31%	0,11
<b>Clinique</b>					
Symptômes	85	93%	52	60%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Analyses sanguines</b>					
Leucocytes moyens (G/l)	12		9,14		<b>&lt;0,001</b>
CRP moyenne (mg/l)	120		66		<b>&lt;0,001</b>
Hémocultures positives	29	35%	0	0%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Analyses urinaires</b>					
Leucocytes $\geq 10^4$ /ml	52/56	93%	32/41	78%	0,086
Hématies $\geq 10^4$ /ml	29/54	54%	17/40	42%	0,34
<b>Entérocoque</b>					
$10^3$ UFC/ml	2	2%	8	9%	} 0,02
$10^4$ UFC/ml	7	8%	14	16%	
$10^5$ UFC/ml	34	38%	25	29%	
$10^6$ UFC/ml	31	34%	30	35%	
$10^7$ UFC/ml	16	18%	9	11%	
$\geq 10^5$ UFC/ml	81	90%	64	74%	<b>0,0067</b>
<i>E. faecalis</i>	37/51	73%	71/85	84%	} 0,798
<i>E. faecium</i>	13/51	25%	13/85	15%	
<i>Enterococcus spp</i>	41		2		

**Tableau 16.** Comparaison par analyse multivariée des infections et des colonisations urinaires

	Infections		Colonisations		p
	n=91	%	n=86	%	
Symptômes	85	93%	52	60%	0,0026
Leucocytes (sang) moyens (G/l)	12		9,14		0,0732
CRP (sang) moyenne (mg/l)	120		66		0,1099
Entérocoque $\geq 10^5$ UFC/ml	81	90%	64	74%	0,0687

Aucune différence de terrain n'était notée entre les patients qui avaient une infection urinaire et ceux qui avaient une simple colonisation urinaire. La présence de symptômes semblait être le seul paramètre pris en compte par les cliniciens pour retenir le diagnostic d'infection plutôt que de colonisation urinaire.

## DISCUSSION

Les données issues de la recherche médicale sur les infections urinaires suivent l'épidémiologie en ce sens qu'elles portent essentiellement sur l'infection urinaire à entérobactéries chez la femme. Les travaux s'intéressant plus spécifiquement à l'infection urinaire chez l'homme, ou aux infections urinaires à entérocoque sont rares. Peu de données étaient donc disponibles dans la littérature pour définir les bases de cette première étude portant spécifiquement sur les infections urinaires à entérocoque chez l'homme.

Du fait de la rareté des données disponibles s'est imposée comme préalable à toute étude thérapeutique la nécessité de décrire la pathologie dans toutes les composantes de sa prise en charge : épidémiologique, clinique, microbiologique et thérapeutique. Le choix méthodologique initial était de mener un recueil prospectif des données cliniques de trois populations distinctes (patients d'un centre hospitalier universitaire, d'un centre de lutte contre le cancer, et de médecine de ville), contemporain de l'analyse et de la constitution d'un souchier. Il est rapidement apparu au cours du recueil de données que la proportion des colonisations urinaires serait importante, et un volet d'analyse rétrospectif des données portant spécifiquement sur les patients symptomatiques a été ajouté.

Ces choix méthodologiques imposent de bien préciser certaines limites de l'étude. Dans l'analyse rétrospective, les patients ont été sélectionnés selon le diagnostic porté par le clinicien, pour identifier ceux des patients qui avaient des symptômes, et donc une infection urinaire à entérocoque. Les données épidémiologiques d'incidence de l'infection par rapport à la colonisation, de prévalence des bactériémies, d'indication des traitements antibiotiques ne pouvaient donc être tirées de cette cohorte de patients. En revanche, cette cohorte de patients infectés permettait de mieux préciser la présentation clinique (motif de recours, signes cliniques, traitements antibiotiques reçus...). L'analyse rétrospective des données, et l'absence de centralisation formalisée du suivi font que de nombreuses données n'ont pu être retrouvées, et que certains choix de prise en charge ont pu être mal compris. Ainsi, les raisons qui amenaient les prescripteurs à décider d'un traitement antibiotique et à choisir une molécule plutôt qu'une autre étaient rarement mentionnées dans les dossiers.

A l'inverse, les choix méthodologiques permettent de tirer des informations de ce travail :



- il s'agit de la première étude qui porte spécifiquement sur les infections urinaires à entérocoque chez l'homme ;
- les résultats microbiologiques peuvent être analysés au regard des données cliniques ;
- les cas analysés proviennent à la fois de patients ambulatoires (quoique minoritaires) et hospitalisés, et d'infections communautaires ou associées aux soins ;
- une attention particulière dans le recueil et l'analyse des données a été portée à la distinction entre colonisation et infection urinaire ;
- enfin, à la différence de nombreuses études, seuls les patients dont l'ECBU isolait une infection mono-microbienne à entérocoque (et de rares patients dont l'ECBU était poly-microbien, mais qui étaient bactériémiques à entérocoque) ont été inclus dans l'analyse, rendant les signes cliniques et biologiques nécessairement imputables à l'entérocoque.

La population d'hommes qui a une infection ou une colonisation urinaire à entérocoque certaine représente une minorité des cas ou un entérocoque est isolé dans l'ECBU. Ainsi, au cours des 6 mois d'inclusion dans l'étude, sur les 625 ECBU prélevés chez des hommes  $\geq 18$  ans, et dans lesquels un entérocoque était isolé, il s'agissait d'une infection ou d'une colonisation certaine à entérocoque uniquement chez 109 hommes (17%). Les autres ECBU correspondaient à des ECBU où l'entérocoque était soit en faible concentration ( $<$  seuil de signification) soit isolé parmi d'autres uro-pathogènes. Dans l'ensemble de ces situations, majoritaires, l'imputabilité des signes, et la pathogénicité de l'entérocoque paraissent difficiles à démontrer. Ce constat vient pondérer les résultats de l'étude menée par Lin *et al.* qui tirait des conclusions *a posteriori* sur le traitement par excès des colonisations urinaires à entérocoque, mais sur la base d'ECBU prenant en compte les entérocoques quel qu'en soit le taux, et que l'entérocoque soit ou non associé à d'autres uropathogènes [122].

Qu'il s'agisse d'entérocoques isolés d'ECBU poly-microbiens comme dans l'étude de Lin *et al.* ou plus encore d'ECBU mono-microbiens comme dans notre étude, les colonisations et infections urinaires masculines à entérocoque surviennent fréquemment en lien avec les soins, chez des hommes ayant de nombreuses comorbidités et facteurs de complication. Dans notre étude, les patients étaient très âgés (âge moyen=71 ans), avaient très fréquemment des facteurs d'immunodépression (53%), des antécédents urologiques ou néphrologiques (83%), et des gestes invasifs récents sur les voies urinaires (66%). La bactériurie était associée aux soins dans plus de 80% des cas, que ce soit à l'hôpital (65%) ou non.

Cette population de patients, fréquemment hospitalisée en urologie (44/156 soit 28% des patients hospitalisés analysés) pourrait être sur-représentée dans notre étude parmi le groupe des patients colonisés, du fait de la réalisation de prélèvements urinaires systématiques dans ce service, en peropératoire. Néanmoins, les caractéristiques des patients d'urologie ne différaient pas significativement des patients d'autres services.

Du fait de leur terrain, la moitié des patients analysés avaient été traités par des antibiotiques au cours des 3 derniers mois, et principalement par une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, inefficace sur l'entérocoque, ce qui pourrait expliquer la colonisation urinaire à ce pathogène. Ces résultats sont cohérents avec les données de l'étude de Lloyd et *al.* dans laquelle un traitement antibiotique récent était le principal facteur favorisant l'acquisition d'une bactériurie à entérocoque [46]. La méthode de recueil des urines est également le reflet du terrain fragilisé et pathologique sur lequel surviennent ces colonisations et infections urinaires à entérocoque : en effet, le recueil d'un 2<sup>ème</sup> jet urinaire par les voies naturelles n'a été réalisé que pour 33% des prélèvements urinaires, tandis que les autres recueils étaient réalisés par sondage intermittent, sur sonde à demeure, sur collecteur pénien, sur Bricker, ou en peropératoire.

Lorsque des symptômes étaient décrits, ils ne différaient pas pour l'infection à entérocoque de la symptomatologie décrite pour les autres étiologies d'infection urinaire masculine. Le symptôme le plus fréquent était la fièvre (ou une hypothermie), rencontrée dans 55% des cas. La douleur à la palpation prostatique n'était que très rarement recherchée ou tracée (7/173 patients), et la douleur n'était jamais mentionnée. La fréquence élevée des patients cathétérisés dans notre étude (45%) explique la rareté des signes fonctionnels urinaires tels que la pollakiurie ou les brûlures mictionnelles [12], et l'âge élevé des patients augmentait les difficultés diagnostiques (troubles cognitifs associés limitant l'interrogatoire, fièvre plus rare ou moins élevée, examen clinique peu contributif) [123]. Par ailleurs, l'imputabilité des symptômes à la bactériurie pouvait s'avérer délicate : signes fonctionnels urinaires chez des patients dont le cathéter urinaire venait d'être retiré, fièvre possiblement néoplasique... L'impossibilité pour les cliniciens de disposer de critères cliniques de jugement rendait la distinction entre colonisation et infection urinaire difficile, distinction pourtant essentielle pour juger de l'indication d'un traitement antibiotique. Plusieurs auteurs ont déjà évoqué cette difficulté à distinguer les infections des bactériuries asymptomatiques, et dénoncent des diagnostics excessifs d'infections urinaires [122, 124] qui conduisent à des prescriptions excessives d'antibiotiques. Ainsi, Lin et *al.* ont étudié rétrospectivement 339

épisodes de bactériuries à entérocoque chez l'homme et la femme, et les ont classés en 2 groupes (156 infections et 183 colonisations) selon la présence ou non de symptômes. Parmi les 183 épisodes asymptomatiques, 60 patients (33%) ont reçu une antibiothérapie, à tort selon les auteurs. Dans ce travail, les auteurs pointaient que la présence d'une leucocyturie était significativement associée en analyse multivariée au risque de traitement à tort (OR=3,27), laissant à penser que les cliniciens prenaient en compte la leucocyturie pour distinguer les colonisations des infections, faute de disposer de critères cliniques. Pour pallier ces difficultés et réduire les prescriptions d'antibiotiques dans les services de soins de longue durée, une conférence de consensus anglo-saxonne a proposé de rechercher systématiquement quelques critères objectifs avant toute initiation d'une antibiothérapie. Chez un patient porteur de sonde urinaire à demeure, le diagnostic d'infection ne serait retenu qu'en présence d'au moins un critère parmi les suivants : fièvre, ( $>37.9^{\circ}\text{C}$  ou augmentation de  $1.5^{\circ}\text{C}$  par rapport à la température habituelle), apparition d'une douleur lombaire, frissons, apparition d'une confusion [123]. Chez un patient non cathétérisé, les auteurs proposent les critères suivants : dysurie aigüe, ou fièvre associée à au moins un des critères suivants : apparition ou aggravation d'impériosités, pollakiurie, douleur sus-pubienne, hématurie macroscopique, douleur lombaire, incontinence urinaire. Ces recommandations, formulées dans une conférence de consensus, ne sont pas issues d'études, mais reposent sur des avis d'experts ; leur efficacité sur la diminution des prescriptions antibiotiques et l'absence d'augmentation de la mortalité en parallèle a été démontrée par la suite [125].

La distinction entre colonisation et infection urinaire, si importante pour déterminer si une antibiothérapie est indiquée, ou à l'inverse éviter une antibiothérapie inutile et ses conséquences en terme de iatrogénie et de pression de sélection, repose ainsi sur des signes cliniques qui peuvent manquer. Pour mieux identifier des caractéristiques démographiques, cliniques ou biologiques qui contribueraient à distinguer les patients infectés des patients colonisés, ces 2 populations ont été comparées.

En analyse univariée, les facteurs significativement associés aux infections urinaires sont l'âge (72,9 ans versus 68,5 ans,  $p<0,001$ ), un syndrome inflammatoire biologique élevé (CRP=120 versus 66 mg/l,  $p<0,001$  et GB moyens=12 versus 9,14 G/l,  $p<0,001$ ), des hémocultures positives (35% versus 0%,  $p<0,001$ ), et un seuil de bactériurie plus élevé ( $\geq 10^5$  UFC/ml,  $p<0,01$ ).

Si la présence d'hémocultures positives traduit l'invasion et rend formelle l'indication des antibiotiques, les autres facteurs (âge plus élevé et syndrome inflammatoire plus marqué

en cas d'infection) sont des valeurs continues qui paraissent insuffisamment discriminantes pour guider le clinicien.

Une concentration bactérienne urinaire en entérocoque  $\geq 10^5$  UFC/ml pourrait être un critère objectif intéressant et discriminant. Cette concentration est supérieure aux seuils de significativité retenus par les recommandations françaises pour la prostatite et la pyélonéphrite communautaires à entérocoque ( $10^4$  UFC/ml) et pour les infections nosocomiales en présence d'une leucocyturie [13, 21]. De tels seuils proposés par les recommandations ont été retenus pour différencier une contamination de l'ECBU d'une bactériurie, et sont modulés selon la pathogénicité de l'agent infectieux en cause. Ainsi, d'authentiques cystites à *E. coli* ont été diagnostiquées avec un seuil à  $10^3$  UFC/ml, expliquant pourquoi ce faible seuil a été retenu pour le diagnostic des cystites à entérobactéries [13]. En revanche, aucun seuil n'a jusqu'alors été proposé pour différencier les colonisations des infections. Dans notre étude, les concentrations bactériennes urinaires à entérocoque étaient fréquemment très importantes en cas d'infection urinaire :  $\geq 10^5$  UFC/ml pour 90% des patients, et  $\geq 10^6$  UFC/ml pour 52%, mais ces valeurs ne donnaient pourtant à ce critère qu'une valeur prédictive négative d'infection urinaire de 71%. Ce seuil de  $10^5$  UFC/ml correspond également au seuil décrit par Lin et *al.* comme significativement associé à la présence d'une infection (OR=3,39) [122]. Toutefois, l'étude ayant pris en compte les ECBU poly-microbiens, des symptômes peuvent avoir été attribués à tort à l'entérocoque, quand d'autres bactéries potentiellement plus pathogènes étaient présentes dans les urines. Insuffisamment discriminant en soi, du fait de valeurs prédictives positive ou négative trop faibles, la bactériurie apparaît comme l'un des critères potentiels d'un score diagnostique.

En analyse multi-variée, seule la présence de symptômes était associée de façon significative au diagnostic d'infection. La présence de symptômes étant, en l'état actuel des connaissances le seul critère permettant de distinguer une infection d'une colonisation, ce résultat laisse à penser que les cliniciens ont réellement posé leur diagnostic sur la base de ce seul paramètre.

Comme dans des études antérieures, notre travail montre que la présence d'une leucocyturie est aussi bien retrouvée en cas d'infection urinaire que de colonisation [126]. Il faut toutefois noter que les patients pour lesquels le diagnostic d'infection urinaire était retenu malgré l'absence de leucocyturie significative ne représentaient que 7% des cas (valeur prédictive négative de 69% dans notre étude). De même, dans une étude incluant 371 prostatites aiguës bactériennes, parmi les 225 patients qui avaient une culture urinaire positive,

un seul n'avait pas de leucocyturie associée [6]. Steward et *al.* ont montré que le taux de leucocyturie chez des patients cathétérisés au long cours était le même lors des épisodes de colonisation et d'infections, mais qu'il diminuait significativement après un traitement antibiotique [126]. Ce constat suggère une participation de la bactériurie à l'inflammation vésicale, et non uniquement d'une irritation mécanique ou d'une réaction à corps étranger de la muqueuse vésicale liée à la sonde urinaire. Les recommandations de prise en charge des infections urinaires sur cathéter proposées en 2009 par la société américaine d'infectiologie (IDSA) stipulent d'ailleurs que "l'absence de leucocyturie chez un patient sondé symptomatique suggère un autre diagnostic qu'une infection urinaire" [12]. Réaliser la numération des leucocytes au laboratoire pour les ECBU de patients porteurs de cathéters urinaires pourrait ainsi s'avérer utile, non pour faire la distinction entre colonisation et infection, mais pour écarter le diagnostic d'infection en l'absence de leucocyturie. Cette mesure, représentant une forte surcharge de travail et un coût additionnel ne paraît envisageable qu'à la condition que les ECBU ne soient prélevées qu'en cas de suspicion d'infection (donc de présence de symptômes), que les résultats en soient correctement interprétés.

Les principaux antibiotiques prescrits par les cliniciens pour une infection urinaire à entérocoque chez un homme sont l'amoxicilline (68%), notamment en cas d'infection à *E. faecalis*, et les glycopeptides (11%), le plus souvent en cas d'infection à *E. faecium* résistant à l'amoxicilline. Parmi les 90 patients traités, 7% ont reçu une molécule inadéquate au vu de l'antibiogramme. La durée moyenne de traitement était de 19 jours, montrant que la majorité des cliniciens suivent les recommandations actuelles. Elle était semblable, que le patient ait eu des hémocultures positives ou non, probablement car la durée de traitement recommandée pour une prostatite est déjà de 10 à 14 jours minimum. L'absence de monitoring et de suivi prospectif des ECBU de contrôle à distance du traitement ne permettait pas de disposer de suffisamment de données évolutives pour mener une analyse statistique et tirer des conclusions fiables.

L'épidémiologie de notre série concordait globalement avec les données de la littérature en Europe de l'Ouest, tant pour les proportions respectives d'*E. faecalis* (84%) et d'*E. faecium* (15%) que d'antibiorésistance.

Un seul cas de colonisation urinaire à une espèce d'entérocoque rare en pathologie humaine (*E. durans*) a été diagnostiqué. *E. durans* est une espèce rarement rencontrée chez

l'homme, mais présente dans le tube digestif des animaux. Dans un travail sur les bactériémies à entérocoques autres que *E. faecalis* et *E. faecium*, Tan et al. ont mis en évidence 2 *E. durans* (2/1887, soit une prévalence de 0,1%) [127]. De telles espèces rares d'entérocoques sont probablement sous-estimées en pratique quotidienne, car mal identifiées par les méthodes diagnostiques utilisées en routine. Ainsi, dans notre étude, la souche d'*E. durans* avait initialement été identifiée comme un *E. faecium* par la méthode des 3 disques, puis comme un *E. hirae* par la galerie rapid ID32 STREP® et par le Phoenix®, et n'a pu être formellement identifiée que par biologie moléculaire. De même, Tan et al. rapportent 6 souches pour lesquelles l'identification était discordante entre le VITEK II et les méthodes de biologie moléculaire [127].

Comme attendu, dans notre étude *E. faecalis* était sensible à plus d'antibiotiques qu'*E. faecium*. Les taux de résistance aux antibiotiques d'*E. faecalis* étaient dans notre étude comparables ou inférieurs aux données épidémiologiques françaises. L'existence de variations géographiques importantes a déjà été soulignée dans la littérature, probablement en lien avec le mode d'utilisation et la consommation d'antibiotique [63, 87].

Cinq molécules étaient actives *in vitro* sur la totalité des isolats : la vancomycine, la teicoplanine, la daptomycine, la tigécycline et le linézolide. Plusieurs caractéristiques en limitent l'intérêt dans l'infection urinaire masculine aux infections bactériémiques ou à la seule phase initiale de la prise en charge, notamment des infections à *E. faecium* : 1/ à l'exception du linézolide, toutes sont d'usage parentéral exclusif imposant quasiment une hospitalisation du patient pour toute la durée du traitement ; 2/ aucune donnée sur la diffusion prostatique de ces molécules n'est disponible ; 3/ la diffusion urinaire du linézolide et de la tigécycline sont faibles (35% et 33% respectivement, versus 90% pour la vancomycine et 66% pour la daptomycine); 4/ l'usage prolongé de ces molécules est associé à une toxicité importante (rénale pour les glycopeptides, hématologique pour le linézolide notamment).

La fosfomycine était active sur 95% des souches testées. Malgré l'absence de données sur la diffusion prostatique de cet antibiotique, son élimination essentiellement urinaire, des formulations orales, et des données cliniques incitent à évaluer sa place dans la prise en charge des infections urinaires masculines à entérocoque. Deux formulations orales ont été développées, la fosfomycine-trometamol étant la plus utilisée au vu de sa meilleure biodisponibilité (40%) [97]. Après une dose unique *per os* (3g en moyenne), le pic de concentration urinaire de la fosfomycine est atteint en 4 heures et persiste à un taux élevé pendant 2 à 3 jours [128-130]. Cette propriété explique le développement de cette molécule en

prise unique dans les cystites simples, permettant une très bonne observance. Actuellement, des données solides confirment l'efficacité et la très bonne tolérance de la fosfomycine-trometamol dans cette indication. Ainsi, pour le traitement des cystites simples, sa non-infériorité en comparaison avec des traitements courts par fluoroquinolones, cotrimoxazole, amoxicilline-acide clavulanique, et nitrofurantoïne a pu être démontrée [130]. Pour le traitement des infections urinaires compliquées, et notamment chez l'homme, peu d'études sont disponibles. Certains auteurs évoquent une concentration sérique trop faible pour envisager son utilisation dans les infections parenchymateuses [13]. Après administration de 50mg/kg par voie orale de fosfomycine-trometamol, le pic sérique obtenu est de 30 mg/l, mais diminue en effet à 3-5mg/l après 10 à 12 heures [128]. Neuner et *al.* ont étudié rétrospectivement 44 cas d'infections urinaires à bactéries multirésistantes traitées par fosfomycine-trometamol, dont 7 étaient dues à *E. faecium* résistant à la vancomycine, chez 41 patients dont 19 (45%) étaient des hommes [131]. Il s'agissait de patients qui partageaient les co-morbidités des patients inclus dans notre étude : 80% avaient au moins un facteur de complication, le plus fréquent étant la présence d'un cathéter urinaire (63%). La dose moyenne par prise était de 2,9 g, et le nombre moyen de prises était de 3,3. La sensibilité *in vitro* à la fosfomycine était de 86% (86% également pour les ERV en particulier), et le taux de guérison microbiologique était de 59% : 46% pour les *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes, mais 71% soit 5/7 pour les ERV. Chez 3 patients, une résistance à la fosfomycine est apparue sous traitement, jamais chez les patients infectés à entérocoque, et tous avaient été traités en association avec de la tigécycline. Du fait de la faible excrétion urinaire de cet antibiotique, les uropathogènes étaient donc traités par une monothérapie de fosfomycine. L'apparition de résistances à la fosfomycine est ainsi décrit, notamment pour les entérobactéries et en cas d'usage important [116]. Dans des études où la fosfomycine a été utilisée en prophylaxie chirurgicale, le développement de 8% de souches résistantes à la fosfomycine a été noté parmi les bacilles gram négatifs aérobies des flores fécales. Etonnement, aucune résistance n'était rapportée parmi les souches responsables d'infections après une chirurgie colorectale chez ces patients, suggérant que la résistance à la fosfomycine pourrait être associée à une perte de virulence.

L'amoxicilline était active *in vitro*, compte tenu de l'épidémiologie française, sur 86% des isolats. Il s'agissait de l'antibiotique le plus massivement prescrit dans notre série, malgré une diffusion prostatique connue et faible, de l'ordre de 40% des concentrations sériques. Ce fort taux de prescription paraît pertinent en l'état actuel des connaissances, et dans l'attente d'une étude thérapeutique contrôlée : 1/ à la phase aiguë de l'infection la pénétration



prostatique de l'amoxicilline semble accrue (tableau 2) [57] 2/ la médiocre biodisponibilité de l'amoxicilline peut être compensée par une augmentation des posologies jusqu'à 6-8 g/jour sans intolérance majeure 3/ l'amoxicilline est à ce jour la molécule qui a la meilleure activité *in vitro* sur *E. faecalis*. Aucune étude à ce jour n'a évalué différentes doses d'amoxicilline dans les infections urinaires masculines, ni comparé cette molécule à d'autres.

Les fluoroquinolones étaient la deuxième famille antibiotique la plus prescrite par les cliniciens. Leur diffusion prostatique connue et élevée, leur utilisation en première intention pour le traitement des prostatites à entérobactéries contribuent certainement à leur utilisation pour le traitement des prostatites à entérocoque, malgré l'absence de données cliniques spécifiques. *In vitro*, *E. faecalis* n'était pourtant sensible à la ciprofloxacine que dans 21% des cas, et à la lévofloxacine dans 84% des cas. *E. faecium* n'était lui sensible à l'une ou l'autre de ces molécules que dans 11% des cas. Une telle prévalence de la résistance impose donc que les fluoroquinolones ne soient employées qu'après documentation. *E. faecalis* est classé parmi les espèces inconstamment ou modérément sensibles tant à la ciprofloxacine qu'à la lévofloxacine. Dans notre étude, les CMI<sub>50</sub> des deux molécules étaient proches (1 mg/l pour la ciprofloxacine et 0,75 mg/l pour la lévofloxacine), et les CMI<sub>90</sub> étaient identiques (> 32 mg/l). Les pourcentages de souches sensibles ne différaient que parce que les concentrations critiques retenues étaient différentes : ≤ 1 mg/l et > 4 mg/l pour la lévofloxacine, concentrations définies par le CA-SFM ; ≤ 0,5 mg/l et > 1 mg/l pour la ciprofloxacine, correspondant aux concentrations critiques proposées par le CA-SFM lorsqu'aucune recommandation spécifique pour l'entérocoque n'existe.

Parmi les autres molécules testées, et disponibles en traitement oral, plusieurs molécules apparaissent comme ayant peu d'intérêt, du fait de taux de résistance trop élevés (lincomycine, et macrolides), d'une élimination rénale trop faible (rifampicine et pristinamycine dont l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des prostatites a récemment été retirée), de concentrations sériques et prostatiques trop faibles (furanes), ou d'incertitude sur l'efficacité *in vivo* (cotrimoxazole) [59].

En revanche, les tétracyclines, pourtant jamais utilisées dans cette série, et qui ont en Europe peu d'indications, semblent avoir un intérêt potentiel pour le traitement des infections urinaires à entérocoque chez l'homme. La doxycycline a une excellente biodisponibilité, une bonne diffusion prostatique malgré une élimination urinaire modérée (20 à 60%), et surtout une très bonne activité *in vitro* sur *E. faecium*, pour lequel le clinicien possède justement un nombre restreint d'options. Elle est déjà utilisée et recommandée pour le traitement des orchites et prostatites à *Chlamydiae trachomatis* et mycoplasmes. La doxycycline apparaît

donc comme une molécule d'intérêt, comme alternative en cas d'allergie aux beta-lactamines ou d'intolérance aux fluoroquinolones, ou pour le traitement des infections à *E. faecium*.

A partir de cette synthèse des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques issues de la littérature et de cette étude, se dessinent des pistes de recherche pour progresser dans la prise en charge des infections et colonisations urinaires masculines à entérocoque : analyse limitée aux infections mono-microbiennes dans un premier temps, recherche d'un score diagnostique intégrant leucocyturie (même en présence d'une sonde urinaire) et concentration bactérienne urinaire pour écarter les diagnostics d'infection, comparaison de l'amoxicilline et de la lévofloxacine, intérêt potentiel des cyclines en alternative. Une étude clinique prospective contrôlée apparaît réalisable et susceptible de préciser la place de ces molécules parmi les options thérapeutiques.

## CONCLUSION

Les infections et colonisations urinaires masculines à entérocoque sont rares et ont très peu été étudiées spécifiquement jusqu'à présent. Elles surviennent le plus souvent chez des hommes âgés, ayant des anomalies morphologiques ou fonctionnelles des voies urinaires, et sont en grande partie associées aux soins.

La prise en charge des infections urinaires masculines à entérocoque est difficile sur le plan diagnostique : la distinction infection/colonisation est complexe parce qu'elles surviennent sur le même terrain, et que les symptômes qui par définition devraient permettre de les dissocier sont aspécifiques. A ce jour le diagnostic d'infection urinaire repose toujours sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et microbiologiques. Des études complémentaires prospectives sont nécessaires pour rechercher des facteurs discriminants entre ces 2 entités.

La prise en charge des infections urinaires masculines à entérocoque est délicate car peu de molécules ont à la fois une diffusion prostatique et urinaire élevée, une excellente activité *in vitro* et *in vivo* sur l'entérocoque et une biodisponibilité élevée. Aucun référentiel thérapeutique ne propose de recommandation spécifique pour ces infections. La confrontation des données de sensibilité *in vitro* des entérocoques aux données PK-PD issues de la littérature suggèrent que l'amoxicilline et la lévofloxacine ont un intérêt potentiel pour le traitement des infections urinaires à *E. faecalis* chez l'homme. La doxycycline pourrait être une alternative en cas d'allergie, d'intolérance, ou d'infection à *E. faecium*. Des études cliniques prospectives évaluant ces 3 molécules sont nécessaires afin de valider leur efficacité et préciser leur place parmi les différentes options thérapeutiques.

## ANNEXES

**Annexe 1 : Classification des prostatites selon le National Institute of Health (NIH) [22], d'après Lipsky *et al.* [9], Sharp *et al.* [23], les recommandations de l'Afssaps [13] et de l'EAU [14]**

I Prostatite aigüe bactérienne

II Prostatite chronique bactérienne

III Syndrome douloureux pelvien chronique (ou prostatite chronique non bactérienne)

A Inflammatoire

B Non inflammatoire

IV Prostatite asymptomatique

	Symptômes	Urines du 2 <sup>ème</sup> jet		Sécrétions prostatiques (urines après massage prostatique ou sperme)	
		Leucocytes	Culture	Leucocytes	Culture
I	+	++	+	++	+
II	+	+	+/-	+	+
III					
A	+	+/-	-	+	-
B	+	-	-	-	-
IV	-	+/-	-	+/-	-

+ présent ou positive ++ présent en grand nombre ou fortement positive - négative

Annexe 2 : Caractères d'identification des principales espèces du genre *Enterococcus* [64]

	Ent 1 <sup>(1)</sup>		Ent 2						Ent 3			Ent 4				Non classés		
	<i>E. faecalis</i> <sup>(2)</sup>	<i>E. casseliflavus</i> <sup>(3)</sup>	<i>E. faecium</i> <sup>(4)</sup>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. gilvus</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. pallens</i>	<i>E. sulfureus</i>	<i>E. dispar</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. hirae</i>	<i>E. avium</i>	<i>E. malodoratus</i>	<i>E. pseudovium</i>	<i>E. raffinosus</i>	<i>E. cecorum</i>	<i>E. columbae</i>	<i>E. saccharolyticus</i>
Mobilité	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pigmentation jaune	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistance au tellurite de potassium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Production d'acétoïne	+	V	+	V	+	+	V	V	+	+	V	-	V	-	+	+	+	+
Hydrolyse de l'arginine	+	V	+	+	-	+	-	nd <sup>(5)</sup>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Fermentation du Arabinose	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mannitol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Méthyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside	-	-	-	-	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Raffinose	-	V	-	+	+	V	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+
Saccharose	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	V	-	+	+	+	+	+
Sorbitol	+	V	+	-	+	V	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Sorbose	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Présence d'antigène de Lancefield	+	+	V	+	+	+	V	V	V	V	V	+	+	+	+	+	+	+
Groupe D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Groupe Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	v	v	-	-	-	-	-	-

Abréviations et symboles :

+, 85 % de souches positives

-, < 15 % de souches positives

V, caractère variable selon les souches

□ caractère discriminatif par rapport aux espèces les plus proches

(1) Ent, ensemble d'entérocoques (espèces proches)

(2) Variant asaccharolytique de *E. faecalis* : tous les tests sont négatifs, sauf l'hydrolyse de l'arginine et la présence inconstante d'antigène du groupe D

(3) Les souches de *E. casseliflavus* qui fermentent le ribose ont été distinguées transitoirement comme formant l'espèce *E. flavescens*

(4) Variant raffinose + de *E. faecium* : mêmes caractères sauf fermentation + du raffinose et fermentation variable du saccharose et du lactose

(5) nd, non déterminé

### Annexe 3 : Concentrations critiques, diamètres critiques et règles de lecture

interprétative pour *Enterococcus spp* recommandées par le CA-SFM 2012 [82]

Antibiotiques	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)			Remarques
		S	R	S	R		
Ampicilline	10 µg	≤ 4	> 8	≥ 19	< 16		Pour <i>E. faecalis</i> , l'interprétation est valable pour pénicilline G, amoxicilline, uridopénicillines et carbapénèmes. Le traitement des infections sévères à entérocoques ampicilline S/I nécessite des doses élevées d'une pénicilline associée à un aminoside pour obtenir une activité bactéricide.
Streptomycine	500 µg	≤ 250	> 500	≥ 14	< 12		Les entérocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau (BNR) à tous les aminosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoside et une pénicilline ou un glycopeptide. L'acquisition d'une résistance de haut niveau (HNR) aux aminosides, détectée grâce à des disques fortement chargés en streptomycine (S : 500 µg), kanamycine (K : 1000 µg) et gentamicine (G : 500 µg), abolit cet effet synergique bactéricide. Interprétation des résultats : S <sup>HNR</sup> , K <sup>HNR</sup> et G <sup>HNR</sup> (Ø ≥ D ; CMI ≤ c) : synergie possible avec les pénicillines ou les glycopeptides en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. S <sup>HNR</sup> (Ø < d ; CMI > C) : streptomycine ne peut être utilisée. K <sup>HNR</sup> (Ø < d ; CMI > C) : kanamycine et amikacine ne peuvent être utilisées. G <sup>HNR</sup> (Ø < d ; CMI > C) : kanamycine, tobramycine, dibécacine, amikacine, gentamicine, sisomicine et nétilmicine ne peuvent être utilisées. Pour les valeurs « intermédiaires » des diamètres, le niveau de résistance devra être confirmé par dilution en agar ou en bouillon contenant 500 µg/mL de S, K ou G. (HNR : CMI > 500 µg/mL). Les combinaisons S <sup>HNR</sup> + K <sup>HNR</sup> , K <sup>HNR</sup> + G <sup>HNR</sup> et S <sup>HNR</sup> + K <sup>HNR</sup> + G <sup>HNR</sup> sont possibles.
Kanamycine	1000 µg	≤ 250	> 500	≥ 14	< 10		
Gentamicine	500 µg	≤ 128	> 128	≥ 17	< 17		
Chloramphénicol	30 µg	≤ 8	> 16	≥ 23	< 19		Interprétation valable pour thiamphénicol.
Tétracycline	30 UI	≤ 4	> 8	≥ 19	< 17		Interprétation valable pour les autres tétracyclines, sauf la minocycline et la tigécycline. Il y a lieu de déterminer la CMI de la tigécycline pour toute souche dont le diamètre de la zone d'inhibition est inférieur à 22 mm.
Tigécycline	15 µg	≤ 0,25	> 0,5	≥ 22	> 22		



Antibiotiques	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)		Remarques
		S	R	S	R	
Erythromycine	15 UI	≤ 1	> 4	≥ 22	< 17	Interprétation valable pour azithromycine, clarithromycine, diméthylmycine et roxithromycine.
Lincomycine	15 µg	≤ 2	> 8	≥ 21	< 17	Résistance naturelle de <i>E. faecalis</i> .
Clindamycine	2 UI	≤ 2	> 2	≥ 15	< 15	Résistance naturelle de <i>E. faecalis</i>
Pristinamycine	15 µg	≤ 1	> 2	≥ 22	< 19	Spectre limité à <i>E. faecium</i> .
Quinuipristine – dalifopristine	15 µg	≤ 1	> 4	≥ 22	< 16	Spectre limité à <i>E. faecium</i> .
Lévofoxacine	5 µg	≤ 1	> 4	-	-	
Moxifloxacine	5 µg	≤ 1	> 2	-	-	
Linézolide	30 µg	≤ 4	> 4	≥ 24	< 24	
Teicoplanine	30 µg	≤ 4	> 8	≥ 17	-	Du fait d'une expression parfois faible ou tardive de la résistance aux glycopeptides des entérocoques, il est recommandé de déterminer les CMI de la vancomycine et de la teicoplanine par la méthode de dilution en gélose ou par toute technique ayant démontré, pour ces antibiotiques, son équivalence avec la technique de référence :
Vancomycine	30 µg	≤ 4	> 8	≥ 17	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas d'échec thérapeutique</li> <li>- lorsque, par la méthode de diffusion en gélose, après 24 heures d'incubation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le diamètre de la zone d'inhibition autour du disque de l'un des deux glycopeptides est &lt; 17 mm</li> <li>- le diamètre de la zone d'inhibition autour du disque de vancomycine est inférieur d'au moins 3 mm à celui autour du disque de teicoplanine</li> <li>- quelques colonies sont présentes dans la zone d'inhibition de l'un des deux glycopeptides.</li> </ul> </li> <li>- lorsque les souches sont catégorisées I ou R à au moins l'un des deux glycopeptides par les méthodes automatisées.</li> <li>- en cas de culture sur un milieu additionné de vancomycine</li> </ul> <p>Il convient aussi de vérifier l'identification, notamment en cas d'infection sévère, <i>Enterococcus faecelliflavus</i> / <i>flavescens</i> et <i>Enterococcus gallinarum</i> étant naturellement résistants aux glycopeptides.</p>
<b>nitrofurane</b>	<b>65 µg</b>	<b>≤ 4</b>	<b>&gt; 16</b>	<b>≥ 15</b>	<b>&lt; 14</b>	
Triméthoprime/sulfaméthoxazole	1,25/23,75 µg	≤ 0,03/0,6	> 1/19	≥ 16	< 10	
Nitrofuranes	300 µg	≤ 64	> 64	≥ 15	< 15	Interprétation valable uniquement pour les souches isolées des urines.



**Annexe 4 : Concentrations critiques, diamètres critiques et règles de lecture  
interprétative pour *Enterococcus spp* recommandées par l'EUCAST 2012**

**EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01**

***Enterococcus spp.***

In endocarditis, refer to national or international endocarditis guidelines for breakpoints for *Enterococcus spp.*

Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)  
Medium: Mueller-Hinton agar  
Inoculum: McFarland 0.5  
Incubation: Air, 35±1°C, 18±2h  
Reading: Read zone edges as the point showing no growth viewed from the back of the plate against a black background illuminated with reflected light.  
Quality control: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

Penicillins <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Benzyloxacillin	-	-	-	-	-	1. <i>E. faecium</i> resistant to penicillins can be considered resistant to all other beta-lactam agents including carbapenems.
Ampicillin	4	8	2	10	8	
Ampicillin-sulbactam <sup>2</sup>	4	8	-	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	2/A. Susceptibility to ampicillin, amoxicillin and piperacillin with and without beta-lactamase inhibitor can be inferred from the ampicillin susceptibility test.
Amoxicillin <sup>2</sup>	4	8	-	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Amoxicillin-clavulanate <sup>2</sup>	4 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>	-	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Piperacillin <sup>2</sup>	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>	-	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	3. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanate is fixed at 2 mg/L.
Piperacillin-tazobactam <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	-	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Ticarcillin	-	-	-	-	-	
Ticarcillin-clavulanate	-	-	-	-	-	
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	
Oxacillin	-	-	-	-	-	
Cloxacillin	-	-	-	-	-	
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	
Flucloxacillin	-	-	-	-	-	
Mecillinam (uncomplicated UTI only)	-	-	-	-	-	

**Enterococcus spp.**

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01

	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Cephalosporins						
Cefaclor	-	-		-	-	
Cefadroxil	-	-		-	-	
Cefalexin	-	-		-	-	
Cefazolin	-	-		-	-	
Cefepime	-	-		-	-	
Cefixime	-	-		-	-	
Cefotaxime	-	-		-	-	
Cefoxitin	-	-		-	-	
Cefpodoxime	-	-		-	-	
Ceftazidime	-	-		-	-	
Ceftibuten	-	-		-	-	
Ceftriaxone	-	-		-	-	
Cefuroxime	-	-		-	-	
Cefuroxime axetil	-	-		-	-	

	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Carbapenems						
Doripenem	-	-		-	-	
Ertapenem	-	-		-	-	
Imipenem	4	8	10	21	18	
Meropenem	-	-		-	-	

	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Monobactams						
Aztreonam	-	-		-	-	

**Enterococcus spp.**

**EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01**

Fluoroquinolones	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ciprofloxacin	-	-		-	-	
Levofloxacin	-	-		-	-	
Moxifloxacin	-	-		-	-	
Nalidixic acid (screen)	NA	NA		NA	NA	
Norfloxacin	-	-		-	-	
Ofloxacin	-	-		-	-	

Aminoglycosides <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Amikacin	IE	IE		Note <sup>a</sup>	Note <sup>a</sup>	1. Aminoglycoside monotherapy is ineffective against enterococci. There is synergism between aminoglycosides and beta-lactam agents against enterococci without acquired aminoglycoside resistance mechanisms.
Gentamicin	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	30	Note <sup>a</sup>	Note <sup>a</sup>	2/A. Isolates with gentamicin MIC >128 mg/L or an inhibition zone diameter <8 mm have acquired resistance mechanisms and can be reported as high-level aminoglycoside resistant (with the exception of streptomycin, which must be tested separately). There is no synergistic effect between aminoglycosides and beta-lactam agents in enterococci with high-level aminoglycoside resistance.
Netilmicin	IE	IE		Note <sup>a</sup>	Note <sup>a</sup>	
Streptomycin	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>	300	Note <sup>b</sup>	Note <sup>b</sup>	3/B. Isolates with high-level gentamicin resistance may not be high-level resistant to streptomycin. High-level resistance to streptomycin is defined as MIC >512 mg/L and/or an inhibition zone diameter <19 mm. There is no synergistic effect between streptomycin and beta-lactam agents in enterococci with high-level resistance to streptomycin.
Tobramycin	IE	IE		Note <sup>a</sup>	Note <sup>a</sup>	

**Enterococcus spp.**

**EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01**

	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Glycopeptides						Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
Teicoplanin	2 <sup>1</sup>	2	30	16 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>	1. The susceptible breakpoint for vancomycin has been raised to 4 mg/L to avoid dividing the wild type MIC distributions of some species. The resistant breakpoint for teicoplanin has been reduced to 2 mg/L to avoid erroneous reporting of isolates with <i>vanA</i> -mediated resistance. A. Glycopeptide susceptible enterococci exhibit sharp zone edges. Suspect resistance when the zone edge is fuzzy or colonies grow within the inhibition zone. Some <i>vanB</i> isolates (vancomycin resistant, teicoplanin susceptible) are particularly difficult to detect with disk diffusion.
Telavancin	IE	IE		IE	IE	
Vancomycin	4 <sup>1</sup>	4	5	12 <sup>A</sup>	12 <sup>A</sup>	

	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Macrolides, lincosamides and streptogramins						Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
Azithromycin	-	-		-	-	
Clarithromycin	-	-		-	-	
Erythromycin	-	-		-	-	
Roxithromycin	-	-		-	-	
Telithromycin	-	-		-	-	
Clindamycin	-	-		-	-	
Quinupristin-dalfopristin	1 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>	15	22 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	1/A. Quinupristin-dalfopristin breakpoints are valid for <i>E. faecium</i> only.



**Enterococcus spp.**

**EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01**

	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Tetracyclines						Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
Doxycycline	-	-		-	-	
Minocycline	-	-		-	-	
Tetracycline	-	-		-	-	
Tigecycline	0.25 <sup>1</sup>	0.5	15	18	15	1. Isolates with MIC values above the susceptible breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC values above the current resistant breakpoint they should be reported resistant.

	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Miscellaneous						Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
Chloramphenicol	-	-		-	-	
Collistin	-	-		-	-	
Daptomycin	IE	IE		IE	IE	
Fosfomycin iv	-	-		-	-	
Fosfomycin-trometamol (uncomplicated UTI only)	-	-		-	-	
Fusidic acid	-	-		-	-	
Linezolid	4	4	10	19	19	
Metronidazole	-	-		-	-	
Mupirocin	-	-		-	-	
Nitrofurantoin (uncomplicated UTI only)	64 <sup>1</sup>	64 <sup>1</sup>	100	15 <sup>A</sup>	15 <sup>A</sup>	1/A. Nitrofurantoin breakpoints are valid for <i>E. faecalis</i> only.
Rifampicin	-	-		-	-	
Spectinomycin	-	-		-	-	
Trimethoprim (uncomplicated UTI only) <sup>2</sup>	0.03	1	5	50	21	2. The activity of trimethoprim is uncertain against enterococci, hence the wild type population is categorised as intermediate.
Trimethoprim-sulfamethoxazole <sup>3</sup>	0.03	1	1.25-23.75	50	21	3. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the ratio 1:19. Breakpoints are expressed as the trimethoprim concentration.

## Annexe 5 : Fiche technique utilisée au laboratoire de microbiologie du CHU de Rouen pour guider l'analyse des prélèvements urinaires

<b>CHU DE ROUEN</b> <b>Laboratoire de</b> <b>Bactériologie</b>	<b>FICHES TECHNIQUES</b>  <b>URINES</b>	<b>TECH 4 Bactério 1</b> <b>C /02/1999</b> <b>Page : 1/3</b>
--	---	--

**Rappel** : l'analyse des extrémités de sondes urinaires, sans valeur diagnostique, ne doit plus être effectuée.

### Malades non sondés

**1 - Coloration de Gram** : non systématique. Peut être demandée en urgence, uniquement en cas de tableau de pyélonéphrite aiguë pour orienter le traitement (urine avec leucocytes > 10). Ne faire cette recherche qu'en cas de leucocyturie  $\geq 10^4$ /ml. Cette demande peut émaner en particulier des services de pédiatrie, de maladies infectieuses...

**2 - Cytologie** : systématique. Une leucocyturie  $\geq 10^4$ /ml ( $10/\text{mm}^3$ ) est évocatrice d'une infection, en dehors de rares cas d'infections urinaires sans leucocyturie (immunodépression...).

La présence d'éléments lysés ou de débris cellulaires doit être considérée comme une leucocyturie  $\geq 10^4$ /ml.

Correspondance	mm <sup>3</sup>	< 10	10 - 50	50 - 100	100 - 1000	> 1000
	ml	< 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> - 5 10 <sup>4</sup>	5 10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup> - 10 <sup>6</sup>	> 10 <sup>6</sup>

La présence de cellules épithéliales n'a pas la même signification chez l'homme et chez la femme :

- chez l'homme, signaler la présence de cellules épithéliales quel qu'en soit le nombre

(cellules urothéliales = signe d'inflammation)

- chez la femme, ne signaler que la présence de nombreuses cellules épithéliales vaginales, à partir de  $10/\text{mm}^3$

(cellules vaginales = signe de contamination du prélèvement)

**3 - Cultures** : systématique. Ensemencer 10  $\mu\text{l}$  sur CPS® (une colonie =  $10^2$  UFC/ml) selon la technique suivante :

- bien mélanger l'urine par retournement du tube

- immerger uniquement l'oese dans l'urine en la tenant verticalement

- faire une strie sur un rayon de la boîte pour décharger entièrement l'oese

- puis, sans recharger l'oese, faire des stries perpendiculaires très serrées sur la première moitié de la boîte

- puis tourner la boîte et ensemencer en épuisant l'oese sur la deuxième moitié.

**4 - Interprétation : tableau 1**

### Malades sondés

**1 - Cytologie** : non effectuée (sans intérêt chez le patient sondé).

**2 - Culture** : systématique. Ensemencer 10  $\mu\text{l}$  sur CPS® : une colonie =  $10^2$  UFC/ml.

**3 - Interprétation : tableau 2**

### Urines obtenues par pyélostomie, urétérostomie, sondage urétéral, cystoscopie, ponction sus-pubienne

**1 - Cytologie** : systématique

**2 - Cultures** : systématique. Ensemencer 100  $\mu\text{l}$  sur CPS® et étaler au râteau : une colonie = 10 UFC/ml.

**3 - Interprétation : tableau 3**

Tableau 1 : Cas général

Chaque espèce doit être dénombrée individuellement.

Leucocytes ( $\geq 10^4$ /ml)	Numération bactérienne/ml de chaque espèce		Nombre d'espèces	Réalisation d'antibiogrammes		
+	$< 10^3$	(< 10 col.)		Voir remarque (a)		
			1	NON sauf si <i>E. coli</i> et <i>S. saprophyticus</i>		
			2	NON sauf si <i>E. coli</i> et <i>S. saprophyticus</i>		
	$10^3$	(10 col.)	plus de 2	NON (FPM)		
			1	OUI		
			2	NON sauf pour <i>E. coli</i>		
	$10^4$	(100 col.)	plus de 2	NON (FPM, c)		
			$\geq 10^5$	( $\geq 1000$ col.)	1 ou 2	OUI
			plus de 2	NON (c)		
	-	$\leq 10^3$		$\forall$ nombre	NON	
$10^4$			1	Immunocompétent : NON (dis) Immunodéprimé : OUI		
			2 ou plus	NON (FPM, c)		
$\geq 10^5$		( $\geq 1000$ col.)	1	Immunocompétent : NON (dis) Immunodéprimé : OUI		
			2	Immunocompétent : NON (c) Immunodéprimé : NON sauf si <i>E. coli</i>		
			plus de 2	NON (FPM, c)		

Les cultures avec  $\geq 10^3$  levures en culture pure doivent être transmises en parasitologie.

(a) : faire une relecture au bout de 24 heures. Si leucocytes  $> 10^5$ /ml, réensemencer l'urine sur gélose au sang et Schaedler sang anaérobie.

(c) : possible contamination lors du recueil : examen à renouveler en fonction du contexte clinique

(dis) : discordance entre la cytologie et la culture : examen à renouveler en fonction du contexte clinique

(FPM) : flore polymicrobienne

**En cas de situation clinique particulière (transplanté rénal, prématuré etc....) et/ou de difficultés d'interprétation : voir le biologiste.**

**Ne refaire un antibiogramme sur la même souche qu'après 5 jours.**



**Tableau 2 : Patients sondés**

	Numération bactérienne/ml de chaque espèce	Nombre d'espèces	Réalisation d'antibiogrammes
	$\leq 10^4$	1 ou 2	NON
	$\geq 10^5$	1 ou 2	OUI
		> 2	NON

**Tableau 3 : Prélèvements particuliers**

Techniques de prélèvements	Leucocytes ( $\geq 10^4$ /ml)	Numération bactérienne/ml de chaque espèce	Nombre d'espèces	Réalisation d'antibiogrammes
Sondage aller-retour		$< 10^2$	1 ou 2	NON
Cystoscopie Pyélostomie Urétérostomie	<b>+ ou -</b>	$\geq 10^2$	1 ou 2	OUI
Ponction sus-pubienne	<b>+ ou -</b>	$\geq 10^1$	1 ou 2	OUI

## REFERENCES

1. CMIT: Infections urinaires. In: *E PILLY*. Vivactis Plus Ed, 23ème edn; 2012: 217-220.
2. CMIT: Colonisations et infections urinaires associées aux soins. In: *E PILLY*. Vivactis Plus Ed, 23ème edn; 2012: 519-521.
3. Schappert SM, Burt CW: Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-02. *Vital and health statistics* 2006(159):1-66.
4. Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American journal of medicine* 2002, 113 Suppl 1A:5S-13S.
5. Schiller DS, Parikh A: Identification, pharmacologic considerations, and management of prostatitis. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 2011, 9(1):37-48.
6. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, Doucet J, Pfitzenmeyer P, Caron F: Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC infectious diseases* 2008, 8:12.
7. Hooton TM: Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *The New England journal of medicine* 2012, 366(11):1028-1037.
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. *Medecine et maladies infectieuses* 2012, 42(2):66-75.
9. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT: Treatment of bacterial prostatitis. *Clinical Infectious Diseases* 2010, 50(12):1641-1652.
10. Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, Desikan S, Alejandria M, Ko WC, Binh TQ: Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *The Journal of infection* 2011, 63(2):114-123.
11. Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, Kirkpatrick AW, Ross T, Church DL: Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Critical care* 2005, 9(2):R60-65.
12. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P *et al*: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010, 50(5):625-663.

13. AFSSAPS. Practice recommendations for diagnosis and antibiotic therapy of adult community urinary tract infections. *Medecine et maladies infectieuses* 2008, 38 Suppl 3:S203-252.
14. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Cek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner FM: EAU Guidelines on Urological Infections. In.: EAU (European Association of Urology); 2011.
15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases* 2005, 40(5):643-654.
16. Tambyah PA, Maki DG: The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. *Archives of internal medicine* 2000, 160(5):673-677.
17. Wilson ML, Gaido L: Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004, 38(8):1150-1158.
18. Etienne M, Pestel-Caron M, Chavanet P, Caron F: Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 46(6):951-953; author reply 953.
19. Botto H: Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. *Medecine et maladies infectieuses* 2003, 33:370-375.
20. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA: Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *Journal of clinical microbiology* 1979, 9(5):596-597.
21. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF): Nosocomial urinary tract infections: consensus conference 2002. *Medecine et maladies infectieuses* 2003, 33:223-244.
22. Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama* 1999, 282(3):236-237.
23. Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR: Prostatitis: diagnosis and treatment. *American family physician* 2010, 82(4):397-406.
24. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T: Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU international* 1999, 84(4):470-474.
25. Auzanneau C, Manunta A, Vincendeau S, Patard JJ, Guille F, Lobel B: Management of acute prostatitis, based on a series of 100 cases. *Progrès en Urologie* 2005, 15(1):40-44.

26. Walz J, Perrotte P, Hutterer G, Suardi N, Jeldres C, Benard F, Valiquette L, Karakiewicz PI: Impact of chronic prostatitis-like symptoms on the quality of life in a large group of men. *BJU international* 2007, 100(6):1307-1311.
27. Sibert L, Grise P, Boillot B, Loulidi S, Guerin JG: Diagnostic value of Stamey's test in chronic prostatitis. *Progrès en Urologie* 1996, 6(1):107-111.
28. Orrett FA, Connors E: Enterococcal urinary tract infections: eight years experience at a regional hospital in Trinidad, West Indies. *Chinese medical journal* 2001, 114(1):90-92.
29. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J: A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2001, 7(10):532-542.
30. Barros M, Martinelli R, Rocha H: Enterococcal urinary tract infections in a university hospital: clinical studies. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009, 13(4):294-296.
31. Colodner R, Eliasberg T, Chazan B, Raz R: Clinical significance of bacteriuria with low colony counts of Enterococcus species. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2006, 25(4):238-241.
32. Schmit JL: Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clinical Infectious Diseases* 1992, 15(2):302-306.
33. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, Cocuzza CE: Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *TheScientificWorldJournal* 2012, 2012:349597.
34. Chabros L, Mlynarczyk G, Sawicka-Grzelak A, Swoboda-Kopec E, Kuthan R, de Walthoffen SW, Dybowski B, Durlik M, Paczek L, Chmura A *et al*: Comparison of bacteria isolated from urinary tract infections in patients on transplant versus urologic wards. *Transplantation proceedings* 2011, 43(8):3125-3127.
35. Schappert SM, Rechtsteiner EA: Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital and health statistics* 2011(169):1-38.
36. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ *et al*: Risk factors for second urinary tract infection among college women. *American journal of epidemiology* 2000, 151(12):1194-1205.
37. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Jr., Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, Alexander RB, Farrar JT, O'Leary MP: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *The Journal of urology* 1999, 162(2):369-375.

38. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, Sarikaya S: Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology* 2009, 74(1):119-123.
39. Maraki S, Mantadakis E, Michailidis L, Samonis G: Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005-2010. *Journal of microbiology, immunology, and infection* 2012, [Epub ahead of print].
40. Arias CA, Murray BE: The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nature reviews* 2012, 10(4):266-278.
41. Kang J, Sickbert-Bennett EE, Brown VM, Weber DJ, Rutala WA: Relative frequency of health care-associated pathogens by infection site at a university hospital from 1980 to 2008. *American journal of infection control* 2011, 40(5):416-20 .
42. Naber KG, Busch W, Focht J: Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *International journal of antimicrobial agents* 2000, 14(2):143-149.
43. Magri V, Marras E, Perletti G: Chronic bacterial prostatitis: enterococcal disease? *Clinical Infectious Diseases* 2011, 53(12):1306-1307; author reply 1307-1308.
44. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, Bartoletti R: Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *Journal of microbiology* 2011, 49(3):448-454.
45. Golebiewska J, Debska-Slizien A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B: Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings* 2011, 43(8):2985-2990.
46. Lloyd S, Zervos M, Mahayni R, Lundstrom T: Risk factors for enterococcal urinary tract infection and colonization in a rehabilitation facility. *American journal of infection control* 1998, 26(1):35-39.
47. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW: Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clinical Infectious Diseases* 1996, 23(4):767-772.
48. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, Lyons RW: An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine* 1995, 74(4):191-200.
49. Caron F: Physiopathology of nosocomial urinary tract infections. *Medecine et maladies infectieuses* 2003, 33:438-446.
50. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE: Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *British journal of urology* 1982, 54(6):729-731.

51. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW: Rat model of experimental bacterial prostatitis. *Infection* 1991, 19 Suppl 3:S126-130.
52. Mateos JJ, Velasco M, Lomena F, Horcajada JP, Setoain FJ, Martin F, Ortega M, Fuster D, Piera C, Pons F *et al*: 111Indium labelled leukocyte scintigraphy in the detection of acute prostatitis. *Nuclear medicine communications* 2002, 23(11):1137-1142.
53. Velasco M, Mateos JJ, Martinez JA, Moreno-Martinez A, Horcajada JP, Barranco M, Lomena F, Mensa J: Accurate topographical diagnosis of urinary tract infection in male patients with (111)indium-labelled leukocyte scintigraphy. *European journal of internal medicine* 2004, 15(3):157-161.
54. Koeijers JJ, Kessels AG, Nys S, Bartelds A, Donker G, Stobberingh EE, Verbon A: Evaluation of the nitrite and leukocyte esterase activity tests for the diagnosis of acute symptomatic urinary tract infection in men. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 45(7):894-896.
55. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS: The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2012, 42ème edn.
56. Fridodt-Moller N: Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *International journal of antimicrobial agents* 2002, 19(6):546-553.
57. Barza M: Anatomical barriers for antimicrobial agents. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1993, 12 Suppl 1:S31-35.
58. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G: Antimicrobials in urogenital infections. *International journal of antimicrobial agents* 2011, 38 Suppl:3-10.
59. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N: Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003, 49(6):269-279.
60. Barza M, Cuchural G: The penetration of antibiotics into the prostate in chronic bacterial prostatitis. *European journal of clinical microbiology* 1984, 3(6):503-505.
61. Moellering RC, Jr.: Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. *Clinical Infectious Diseases* 1992, 14(6):1173-1176.
62. CMIT: Infections à entérocoques. In: *E PILLY*. Vivactis Plus Ed, 23ème edn; 2012: 253-255.
63. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN: Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clinical Infectious Diseases* 2001, 32 Suppl 2:S133-145.



64. Bouvet A, Schlegel L, Loubinoux J: Streptococcaceae : streptococcus, abiotrophia, granulicatella, enterococcus et autres apparentés. In: *Précis de Bactériologie Clinique* Edited by ESKA, 2ème edn; 2007: 845-897.
65. Murray BE: The life and times of the Enterococcus. *Clinical microbiology reviews* 1990, 3(1):46-65.
66. Bouvet A: Identification des entérocoques en microbiologie clinique. *Medecine et Maladies Infectieuses* 1994, 24 Suppl 1:132-140.
67. Liu Y, Cao B, Gu L, Liu K, Feng Z: Successful control of vancomycin-resistant Enterococcus faecium nosocomial outbreak in a teaching hospital in China. *American journal of infection control* 2011, 40(6):568-71.
68. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, Grundmann H, Bonten MJ: Global spread of vancomycin-resistant Enterococcus faecium from distinct nosocomial genetic complex. *Emerging infectious diseases* 2005, 11(6):821-828.
69. Cattoir V, Leclercq R: Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *Medecine/sciences* 2010, 26:936-942.
70. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS: Virulence of enterococci. *Clinical microbiology reviews* 1994, 7(4):462-478.
71. Clewell DB: Movable genetic elements and antibiotic resistance in enterococci. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1990, 9(2):90-102.
72. Clewell DB: Properties of Enterococcus faecalis plasmid pAD1, a member of a widely disseminated family of pheromone-responding, conjugative, virulence elements encoding cytolysin. *Plasmid* 2007, 58(3):205-227.
73. Kreft B, Marre R, Schramm U, Wirth R: Aggregation substance of Enterococcus faecalis mediates adhesion to cultured renal tubular cells. *Infection and immunity* 1992, 60(1):25-30.
74. Seno Y, Kariyama R, Mitsuhata R, Monden K, Kumon H: Clinical implications of biofilm formation by Enterococcus faecalis in the urinary tract. *Acta medica Okayama* 2005, 59(3):79-87.
75. Guiton PS, Hung CS, Hancock LE, Caparon MG, Hultgren SJ: Enterococcal biofilm formation and virulence in an optimized murine model of foreign body-associated urinary tract infections. *Infection and immunity* 2010, 78(10):4166-4175.
76. Raveh D, Rosenzweig I, Rudensky B, Wiener-Well Y, Yinnon AM: Risk factors for bacteriuria due to Pseudomonas aeruginosa or Enterococcus spp in patients hospitalized via the emergency department. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2006, 25(5):331-334.



77. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P *et al*: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Archives of internal medicine* 2009, 169(5):463-473.
78. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF: Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine* 2003, 82(5):346-364.
79. Mainardi J: Béta-lactamines et entérocoques. In: *Antibiogramme*. Edited by ESKA, 2ème edn; 2006: 133-139.
80. Butcu M, Akcay SS, Inan AS, Aksaray S, Engin DO, Calisici G: In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2011, 17(4):575-578.
81. Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Matsumoto M, Nakano Y, Tanaka K, Arakawa S, Kawabata M, Fujisawa M: Mechanisms of and Risk Factors for Fluoroquinolone Resistance in Clinical Enterococcus faecalis Isolates from Patients with Urinary Tract Infections. *Journal of clinical microbiology* 2011, 49(11):3912-3916.
82. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) : recommandations 2012.
83. Conceicao N, de Oliveira CD, da Silva LE, de Souza LR, de Oliveira AG: Ampicillin susceptibility can predict the in vitro susceptibility of penicillin-resistant, ampicillin-susceptible Enterococcus faecalis isolates to amoxicillin but not to imipenem and piperacillin. *Journal of clinical microbiology* 2012.[Epub ahead of print].
84. Courvalin P: Glycopeptides et entérocoques. In: *Antibiogramme*. Edited by ESKA, 2ème edn; 2006: 289-298.
85. Canton R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP: A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010, 65(6):1126-1136.
86. Béranger R: In vitro activity of new antimicrobial agents against glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* clinical isolates from France between 2006 and 2008. *Medecine et maladies infectieuses* 2011, 41:405-409.
87. Kuch A, Willems RJ, Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Sundsfjord A, Klare I, Ruiz-Garbajosa P, Simonsen GS, van Luit-Asbroek M *et al*: Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human Enterococcus faecalis isolates from Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011, 67(3):551-8.
88. Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues DA: Daptomycin nonsusceptible enterococci: an emerging challenge for clinicians. *Clinical Infectious Diseases* 2010, 52(2):228-234.

89. Dressel DC, Tornatore-Reuscher MA, Boschman CR, Stosor V, Zembower T, Postelnick MJ, Noskin GA, Peterson LR: Synergistic effect of gentamicin plus ampicillin on enterococci with differing sensitivity to gentamicin: a phenotypic assessment of NCCLS guidelines. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 1999, 35(3):219-225.
90. Aslangul E, Ruimy R, Chau F, Garry L, Andremont A, Fantin B: Relationship between the level of acquired resistance to gentamicin and synergism with amoxicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005, 49(10):4144-4148.
91. Arias CA, Contreras GA, Murray BE: Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2010, 16(6):555-562.
92. Wisell KT, Kahlmeter G, Giske CG: Trimethoprim and enterococci in urinary tract infections: new perspectives on an old issue. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008, 62(1):35-40.
93. Goodhart GL: In vivo v in vitro susceptibility of enterococcus to trimethoprim-sulfamethoxazole. A pitfall. *Jama* 1984, 252(19):2748-2749.
94. Zervos MJ, Schaberg DR: Reversal of the in vitro susceptibility of enterococci to trimethoprim-sulfamethoxazole by folinic acid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1985, 28(3):446-448.
95. Varon E: Quinolones et bactéries à Gram positif. In: *Antibiogramme*. Edited by ESKA, 2ème edn; 2006: 247-262.
96. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Kapaskelis A, Samonis G: Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomycin. *International journal of antimicrobial agents* 2010, 35(5):497-499.
97. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V: The revival of fosfomycin. *International Journal of Infectious Diseases* 2011, 15(11):e732-739.
98. Pestel M, Martin E, Aucouturier C, Lemeland JF, Caron F: In vitro interactions between different beta-lactam antibiotics and fosfomycin against bloodstream isolates of enterococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1995, 39(10):2341-2344.
99. Cai Y, Fan Y, Wang R, An MM, Liang BB: Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomycin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009, 64(3):563-566.
100. Rodriguez-Martinez JM, Ballesta S, Pascual A: Activity and penetration of fosfomycin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *International journal of antimicrobial agents* 2007, 30(4):366-368.

101. Monden K, Ando E, Iida M, Kumon H: Role of fosfomycin in a synergistic combination with ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2002, 8(3):218-226.
102. Dowzicky MJ, Chmelarova E: Global in vitro activity of tigecycline and linezolid against Gram-positive organisms collected between 2004 and 2009. *International journal of antimicrobial agents* 2011, 37(6):562-566.
103. Leclercq R: Macrolides-Lincosamides-Streptogramins. In: *Antibiogramme*. Edited by ESKA, 2ème edn; 2006: 299-323.
104. Bouchami O, Achour W, Ben Hassen A: Prevalence of resistance phenotypes and genotypes to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in Gram-positive cocci isolated in Tunisian Bone Marrow Transplant Center. *Pathologie-biologie* 2011, 59(4):199-206.
105. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7ème edn: Churchill livingstone; 2009.
106. Johns Hopkins Antibiotic guidelines. Treatment recommendations for adult inpatients 2012
107. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS: The Sanford Guide to antimicrobial therapy, 42ème edn; 2012.
108. Johns Hopkins Antibiotic guidelines. Treatment recommendations for adult inpatients 2012
109. Wagenlehner FM, Weidner W, Sorgel F, Naber KG: The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *International journal of antimicrobial agents* 2005, 26(1):1-7.
110. van Nieuwkoop C, Visser LG, Groeneveld JH, Kuijper EJ: Chronic bacterial prostatitis and relapsing *Enterococcus faecalis* bacteraemia successfully treated with moxifloxacin. *The Journal of infection* 2008, 56(2):155-156.
111. Perletti G, Skerk V, Magri V, Markotic A, Mazzoli S, Parnham MJ, Wagenlehner FM, Naber KG: Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile (Review). *Molecular medicine reports* 2011, 4(6):1035-1044.
112. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, Strapac Z, Vrsalovic R, Vukovic J, Tomas M: Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *International journal of antimicrobial agents* 2003, 21(5):457-462.
113. Fisher L, North D: Effectiveness of low-dose daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents* 2009, 33(5):493-494.

114. Lorian V: Antibiotics in Laboratory Medicine, 5ème edn: Lippincott Williams & Wilkins.
115. Becopoulos T, Georgoulis D, Constantinides C, Stathakis H, Kosmidis J: Acute prostatitis: which antibiotic to use first. *Journal of chemotherapy* 1990, 2(4):244-246.
116. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI: Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 46(7):1069-1077.
117. Agwuh KN, MacGowan A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006, 58(2):256-265.
118. CMIT: Rifamycines. In: *E PILLY*. Vivactis Plus Ed; 23ème edn 2012: 56.
119. CMIT: Macrolides, kétolides, lincosamides, synergistines. In: *E PILLY*. Vivactis Plus Ed, 23ème edn; 2012: 52-54.
120. Bryskier A: Streptogramins. In: *Antimicrobial Agents*. Edited by BRYSKIER A; 2005: 570-591.
121. Wong AH, Wenzel RP, Edmond MB: Epidemiology of bacteriuria caused by vancomycin-resistant enterococci--a retrospective study. *American journal of infection control* 2000, 28(4):277-281.
122. Lin E, Bhusal Y, Horwitz D, Shelburne SA, 3rd, Trautner BW: Overtreatment of enterococcal bacteriuria. *Archives of internal medicine* 2012, 172(1):33-38.
123. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, McGeer A, Muder RR, Mylotte J, Nicolle LE *et al*: Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2001, 22(2):120-124.
124. Trautner BW: Management of catheter-associated urinary tract infection. *Current opinion in infectious diseases* 2010, 23(1):76-82.
125. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, Zoutman D, Smith S, Liu X, Walter SD: Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2005, 331(7518):669.
126. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA: Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *American journal of infection control* 1985, 13(4):154-160.
127. Tan CK, Lai CC, Wang JY, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Wang CY, Lin HI, Hsueh PR: Bacteremia caused by non-faecalis and non-faecium enterococcus species at a Medical center in Taiwan, 2000 to 2008. *The Journal of infection* 2010, 61(1):34-43.

128. Gialdroni Grassi G: Fosfomicin trometamol: historical background and clinical development. *Infection* 1990, 18 Suppl 2:S57-59.
129. Raz R: Fosfomicin: an old--new antibiotic. *Clinical Microbiology and Infection* 2012, 18(1):4-7.
130. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, Athanasiou S: Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010, 65(9):1862-1877.
131. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D: Experience with Fosfomicin for the Treatment of Urinary Tract Infections due to Multi-Drug Resistant Organisms. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012 [Epub ahead of print].

## RESUME

**Introduction.** Les infections urinaires (IU) à entérocoque chez l'homme sont rares. Leur prise en charge thérapeutique est difficile car peu de molécules ont à la fois une diffusion prostatique et urinaire élevée, une excellente activité *in vitro* et *in vivo* sur l'entérocoque et une biodisponibilité élevée. Aucun référentiel thérapeutique ne propose de recommandations spécifique pour ces infections.

**Objectif.** Décrire la présentation clinico-microbiologique et thérapeutique des IU et colonisations urinaires (CU) à entérocoque, afin de poser les bases préalables au développement d'une étude thérapeutique prospective.

**Patients et méthodes.** L'analyse a porté sur les dossiers de 119 hommes (122 souches), d'âge  $\geq 18$  ans, ayant un ECBU monomicrobien à entérocoque ( $\geq 10^4$  UFC/ml ou  $\geq 10^3$  sur sonde) inclus prospectivement entre janvier et juin 2012, et de 54 hommes ayant un diagnostic d'IU à entérocoque, inclus rétrospectivement entre janvier 2010 et décembre 2011.

**Résultats.** Les IU et CU à entérocoque touchent les hommes âgés (âge moyen=71 ans), ayant une anomalie morphologique ou fonctionnelle des voies urinaires dans 83% des cas, et sont associées aux soins dans 81% des cas. Un geste récent sur les voies urinaires est retrouvé dans 66% des cas. Les symptômes observés sont très aspécifiques, les plus fréquents étant la fièvre (ou hypothermie, 55%), une rétention aigüe d'urines (24%), et une hématurie (16%). Malgré cela, les IU et CU ont été distinguées par les cliniciens selon la présence ou non de symptômes (ratio IU/CU=0,4). En prospectif, 102 *E. faecalis* (84%), 19 *E. faecium* (15%) et 1 *E. durans* (1%) ont été identifiés. Dans 90% des cas d'IU, la concentration bactérienne urinaire était  $\geq 10^5$  UFC/ml. L'amoxicilline était l'antibiotique le plus utilisé (68%). La confrontation des données de sensibilité *in vitro* des entérocoques aux données PK-PD issues de la littérature montrait l'intérêt potentiel de 3 molécules : l'amoxicilline, la lévofloxacine et la doxycycline.

**Conclusion.** La distinction IU/CU est difficile car elles surviennent sur le même terrain et les symptômes qui définissent les IU sont aspécifiques. L'amoxicilline et la lévofloxacine sont des molécules d'intérêt pour le traitement des IU masculines à *E. faecalis*. La doxycycline pourrait être une alternative en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines ou d'IU à *E. faecium*.

**Mots-clés :** infection urinaire, prostatite, colonisation urinaire, entérocoque, homme