



HAL
open science

Infections urinaires communautaires et résistance aux antibiotiques : quelle place pour le mécillinam dans la cystite à *Escherichia coli* ?

Sarah Bugier

► To cite this version:

Sarah Bugier. Infections urinaires communautaires et résistance aux antibiotiques : quelle place pour le mécillinam dans la cystite à *Escherichia coli* ?. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01306273

HAL Id: dumas-01306273

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01306273>

Submitted on 22 Apr 2016

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 193

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

D.E.S de Biologie médicale

Infections urinaires communautaires et résistance aux antibiotiques :
quelle place pour le mécillinam dans la cystite à Escherichia coli ?

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2015

Par

Sarah BUGIER

Née le 7 mars 1986 à Annecy (74)

Dirigée par Mme le Professeur Audrey Merens, Professeur Agrégée du Val-de-Grâce

Jury :

Mme Le Professeur Anne Collignon, PU-PH Président

Mme Le Professeur Emmanuelle Cambau, PU-PH

Mme Le Docteur Anne Vachée, PH

M. Le Docteur Philippe Weber, Biologiste médical



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

ECOLE DU VAL-DE-GRACE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Commandeur de l'Ordre National de Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques - échelon argent

Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'Ecole du Val de Grâce

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes académiques

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

A Madame le Professeur Anne COLLIGNON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de présider le Jury de ce travail, soyez assurée de notre profond respect et de notre considération.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

A Madame le Médecin en Chef Audrey MERENS

Chef de Service du Laboratoire de Biologie Médicale de l'HIA Bégin

Professeur Agrégée du Val-de-Grâce

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils qui m'ont été très précieux lors de l'élaboration de ce travail, ainsi que pour vos qualités pédagogiques et scientifiques dont j'ai pu bénéficier lors de ma formation. Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour avoir accepté de diriger cette thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A Madame le Professeur Emmanuelle CAMBAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur d'apporter vos compétences à la critique de ce travail de thèse, soyez assurée de notre plus profond respect.

A Madame le Docteur Anne VACHEE

Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, nous vous exprimons nos sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

A Monsieur le Docteur Philippe WEBER

Biologiste médical

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude la plus sincère.

A tous les personnels des laboratoires des HLA Bégin et Percy, merci de m'avoir accompagnée durant ces semestres d'internat et de m'avoir fait bénéficier de vos enseignements, votre disponibilité et votre bonne humeur. Merci aux techniciens qui m'ont aidé sur ce travail de thèse.

A mes parents, pour tout l'amour et le soutien qu'ils me portent depuis 29 ans.

A mes frères et sœur : Sylvain, Cécile et Cyril qui sont juste au top (malgré leur humour parfois déroutant, mais à l'origine de nombreux fous rires!).

A mes grands-parents qui m'ont soutenue et encouragée dans cette voie depuis le début.

A mes amies d'enfance : Alexandra et Cindy avec qui j'ai partagé tellement de bons moments, nos chemins resteront liés !

A Lore et Aurore, amies et complices, pour tous ces instants passés en votre compagnie et ceux à venir ! Notre trio gardera toujours une place particulière dans ma vie.

A Caroline, cothurne de rêve puis amie, pour ton enthousiasme et ta gentillesse, et tous ces morceaux de bonheur partagés.

A mes co-internes/assistants/chefs... et amis parisiens avec qui j'ai eu le plaisir de travailler quotidiennement depuis quatre ans. Aurore, Christophe, Nancy, Déborah, Carine, Emmanuel, Amandine, Hervé, Marianne, Sébastien, Julie.

A mes compagnons et amis de la boîte maintenant dispersés en métropole et par delà les océans.

A Jess, personne exceptionnelle que j'ai côtoyée toutes ces années sans vraiment la découvrir et que je suis heureuse d'avoir enfin appris à connaître.

A Alain, bientôt spécialiste en mölky et co-concepteur du concept révolutionnaire qui nous permettra (peut-être... ou pas !) de remonter un jour dans le temps.

A Merlin et Julie, pour toutes ces soirées, les barbecues sur le balcon puis maintenant (presque) dans le jardin.

A Seb et Charlotte, on se voit trop peu, mais c'est toujours un réel plaisir !

A POC et sa légendaire bonne humeur, à mon co-biz', à Tarik (les plus beaux des hypos !), à Bout'feu et Julie, aux Vaillards et tous les autres... Je n'oublierai jamais ce que vous m'avez apporté !

A Vincent, sans qui la vie ne serait pas aussi belle !

○...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT
INTREPIDE ET MAGNANIME
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

BARON PERCY

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES.....	12
TABLE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	14
RAPPELS ET ETAT DE L'ART.....	16
I - Epidémiologie.....	16
II - Physiopathologie.....	16
III - Définitions.....	17
La colonisation urinaire.....	17
Les infections urinaires.....	17
III.1 - IU simples.....	17
III.2 - IU à risque de complication.....	17
III.3 - IU graves.....	18
III.4 - Cystites récidivantes.....	18
IV - Diagnostic.....	18
IV.1 - Signes cliniques.....	18
IV.2 - L'examen cytbactériologique des urines (ECBU).....	18
IV.2.1 - Conditions pré-analytiques.....	18
IV.2.2 - Examen direct.....	19
IV.2.3 - Culture.....	19
IV.2.4 - Antibiogramme.....	19
V - <i>E. coli</i> : principal micro-organisme pathogène dans les infections urinaires.....	20
V.1 - Microbiologie.....	21
V.2 - Facteurs de pathogénicité.....	21
V.3 - Sensibilité aux antibiotiques.....	22
V.4 - Mécanismes de résistance.....	22
V.5 - BLSE.....	23
VI - Antibiothérapie des infections urinaires.....	24
VI.1 - Antibiothérapie probabiliste.....	24
VI.2 - Recommandations thérapeutiques pour les cystites simples.....	25
VI.3 - Recommandations thérapeutiques pour les cystites à risque de complication.....	26
VI.4 - Pivmécillinam.....	27
VI.4.1 - Historique.....	27
VI.4.2 - Pharmacodynamie.....	27
VI.4.3 - Mécanisme d'action.....	27

VI.4.4 - Spectre d'activité	27
VI.4.5 - Pharmacocinétique.....	28
VI.4.6 - Activité sur les entérobactéries productrices de β -lactamase.....	29
VI.4.7 - Effet sur la flore commensale.....	29
VI.4.8 - Contre-indications	30
MATERIELS ET METHODES	31
I - Objectif.....	31
I.1 - Objectif principal	31
I.2 - Objectifs secondaires	31
II - Etudes	31
II.1 - Etude rétrospective.....	31
II.2 - Etude prospective	32
II.3 - <i>E. coli</i> producteurs de BLSE.....	32
III - Recueil des données cliniques et biologiques.....	32
IV - Critères d'exclusion.....	33
V - Antibiogramme	33
RESULTATS.....	35
I - Caractéristiques de la population	35
I.1 - Dossiers analysés.....	35
I.2 - Tableaux cliniques	35
II - Profils de résistance de <i>E. coli</i> aux antibiotiques.....	37
II.1 - Sensibilité globale.....	37
II.2 - Prévalence des BLSE au sein de la population de l'étude.....	39
II.3 - Sensibilité selon le tableau clinique.....	39
II.3.1 - Antibiotiques à diffusion systémique.....	39
II.3.1.a - Céphalosporines	42
II.3.1.b - Quinolones.....	42
II.3.1.c - Triméthopri-me-sulfaméthoxazole.....	43
II.3.2 - Antibiotiques à diffusion majoritairement urinaire	44
II.3.2.a - Furanés	44
II.3.2.b - Fosfomycine-trométamol.....	45
III - Sensibilité au pivmécillinam dans les cystites communautaires	45
III.1 - Dossiers de 2012	45
III.2 - Etude 2014-2015.....	46
III.3 - Sensibilité dans les cystites.....	47
III.4 - Activité comparée du mécillinam sur les <i>E. coli</i> producteurs de BLSE	50

DISCUSSION	54
I - Le pivmécillinam, une molécule mal connue en France.....	54
II - Le mécillinam comme traitement probabiliste de la cystite : des données stabilisées dans la cystite simple ? Une évolution possible dans la cystite à risque de complication ?.....	57
III - Le mécillinam dans le traitement de la cystite à BLSE, comme alternative sur documentation bactériologique	60
CONCLUSION.....	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	71

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : PRINCIPAUX MECANISMES ENZYMATIQUES DE RESISTANCE AUX β -LACTAMINES CHEZ <i>E. COLI</i>	23
TABLEAU 2 : ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DANS LA CYSTITE AIGUÈ SIMPLE (SPILF 2014) [8].....	25
TABLEAU 3 : ANTIBIOTHERAPIE DANS LE CADRE DES CYSTITES A RISQUE DE COMPLICATION.....	26
TABLEAU 4 : DEMOGRAPHIE DE LA POPULATION GLOBALE.....	35
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES DES IU COMMUNAUTAIRES A ENTEROBACTERIES CHEZ LES FEMMES.....	36
TABLEAU 6 : REPARTITION DES PATIENTES AYANT UNE CYSTITE A <i>E. COLI</i> SELON LA CLASSE D'AGE.....	36
TABLEAU 7 : DIFFERENCE DE SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU COMMUNAUTAIRES AUX QUINOLONES ET AUX C3G EN FONCTION DU CADRE NOSOLOGIQUE.....	41
TABLEAU 8 : SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> AU MECILLINAM DANS NOTRE POPULATION.....	48
TABLEAU 9 : SENSIBILITE DES <i>E. COLI</i> PRODUCTEURS DE BLSE ISSUS D'IU.....	53
TABLEAU 10 : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU PIVMECILLINAM EN TRAITEMENT PROBABILISTE DANS LE CADRE DE LA CYSTITE A RISQUE DE COMPLICATION <i>VERSUS</i> LES MOLECULES ACTUELLEMENT RECOMMANDEES.....	59
TABLEAU 11 : COMPARAISON DU MECILLINAM AUX AUTRES THERAPEUTIQUES UTILISEES LORS DE CYSTITES DOCUMENTEES A ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE.....	63

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : EPIDEMIOLOGIE DES IU SELON FLORES-MIRELES <i>ET AL.</i> [17].	21
FIGURE 2 : REPARTITION DES PATIENTES AVEC UNE CYSTITITE A <i>E. COLI</i> PAR TRANCHE D'AGE EN VALEUR ABSOLUE.	36
FIGURE 3 : SENSIBILITE GLOBALE DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU COMMUNAUTAIRES, DONT LES BACTERIURIES ASYMPTOMATIQUES (N=994 SAUF POUR LE MECILLINAM OU N=720).	38
FIGURE 4 : PREVALENCE DES <i>E. COLI</i> PRODUCTEURS DE BLSE IMPLIQUES DANS LES IU COMMUNAUTAIRES A <i>E. COLI</i> .	39
FIGURE 5 : DIFFERENCE DE SENSIBILITE POUR LES QUINOLONES OU LES C3G DANS LES CYSTITES SELON QU'ELLES SOIENT SIMPLES OU A RISQUE DE COMPLICATION.	40
FIGURE 6 : DIFFERENCE DE SENSIBILITE DANS LES PNA POUR LES QUINOLONES OU LES C3G, SELON QU'ELLES SOIENT SIMPLES OU A RISQUE DE COMPLICATION.	40
FIGURE 7 : SYNTHESE DES DIFFERENCES DE SENSIBILITE POUR LES CYSTITES ET PNA SELON QU'ELLES SOIENT SIMPLES OU A RISQUE DE COMPLICATION.	41
FIGURE 8 : SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU AUX C3G.	42
FIGURE 9 : POURCENTAGE DE SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU COMMUNAUTAIRES AUX QUINOLONES.	43
FIGURE 10 : SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU COMMUNAUTAIRES AU TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE.	43
FIGURE 11 : SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU COMMUNAUTAIRES A LA NITROFURANTOÏNE.	44
FIGURE 12 : SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU COMMUNAUTAIRES A LA FOSFOMYCINE.	45
FIGURE 13 : REPARTITION DES DIAMETRES D'INHIBITION AU MECILLINAM AVEC LA METHODE CA-SFM EUCAST 2014 (N=124).	49
FIGURE 14 : REPARTITION DES DIAMETRES D'INHIBITION AU MECILLINAM AVEC LA METHODE CA-SFM 2013 (N=145).	49
FIGURE 15 : SENSIBILITE AU MECILLINAM DE <i>E. COLI</i> IMPLIQUE DANS DES IU COMMUNAUTAIRES.	50
FIGURE 16 : REPARTITION DES DIFFERENTS CADRES NOSOLOGIQUES DES IU A <i>E. COLI</i> BLSE (N=106).	51
FIGURE 17 : REPARTITION DES DIAMETRES D'INHIBITION AU MECILLINAM DE <i>E. COLI</i> PRODUCTEURS DE BLSE IMPLIQUES DANS DES IU (N=106).	51
FIGURE 18 : POURCENTAGE DE SENSIBILITE DE <i>E. COLI</i> PRODUCTEURS DE BLSE IMPLIQUES DANS DES IU (N=106).	53

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AUC : aire sous la courbe

BLSE : β -lactamase à spectre étendu

C3G : céphalosporine de troisième génération

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

CCE : centre des consultations externes

CMI : concentration minimale inhibitrice

E. coli : *Escherichia coli*

ECBU : examen cytobactériologique des urines

ECUP : *E. coli* uropathogène

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HAS : Haute Autorité de Santé

HIA : Hôpital d'Instruction des Armées

IU : infection urinaire

K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

LPS : liposaccharide

MH : Mueller-Hinton

PD : pharmacodynamie

PK : pharmacocinétique

PLP : protéines de liaison à la pénicilline

PNA : pyélonéphrite aiguë

PO : *per os*

SAU : service d'accueil des urgences

SFU : signes fonctionnels urinaires

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

S. saprophyticus : *Staphylococcus saprophyticus*

UFC : unité formant colonie

IV : intraveineux

INTRODUCTION

L'émergence d'entérobactéries multirésistantes et l'impact écologique des antibiothérapies deviennent aujourd'hui des problèmes majeurs de santé publique [1,2]. La surveillance épidémiologique de l'évolution des résistances et de l'usage des antibiotiques est très importante, que ce soit au niveau local afin d'adapter les recommandations à la population de patients, ou au niveau national voire international où les réseaux de surveillance apportent des informations globales permettant d'établir des recommandations d'antibiothérapie probabiliste [3].

L'infection urinaire représente une des infections communautaires les plus fréquentes, due majoritairement aux entérobactéries [4]. Parmi ces souches communautaires, celles productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE), résistantes non seulement aux pénicillines et aux céphalosporines de troisième génération (C3G), mais également souvent résistantes aux fluoroquinolones et au triméthoprim-sulfaméthoxazole, ont une prévalence croissante en ville [5]. Dans ce contexte, et afin d'épargner les β -lactamines à large spectre et les quinolones, les alternatives telles que le pivmécillinam, la nitrofurantoïne, ou la fosfomycine-trométamol sont privilégiées dans les recommandations internationales pour le traitement des cystites, en fonction de la prévalence locale de la résistance [6].

Le pivmécillinam, antibiotique largement utilisé dans les pays nordiques, n'a jamais vraiment trouvé sa place en France. Il n'était pas indiqué dans les recommandations officielles thérapeutiques des infections urinaires, était très peu prescrit et n'était pas remboursé par la sécurité sociale française jusqu'en 2013.

En 2013, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a considéré que le service médical rendu par SELEXID[®] était:

- important uniquement en cas de cystite aiguë simple, et a donné un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication,
- insuffisant pour une prise en charge par la collectivité, au regard des alternatives thérapeutiques disponibles dans les autres infections urinaires : cystite à risque de complication, pyélonéphrite et prostatite.
- Absence de service médical rendu par le pivmécillinam dans la prise en charge de la cystite aiguë à risque de complication de la femme, du fait de l'absence d'études comparatives de cette molécule avec les alternatives actuellement utilisées en France pour le traitement des infections urinaires communautaires [7].

Le pivmécillinam a été intégré dans l'arsenal thérapeutique des infections urinaires en France dans les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en 2014 [8].

Cette molécule n'étant jusque là que peu ou pas testée dans les laboratoires français, l'épidémiologie de sa résistance en France était donc peu documentée.

Nous allons essayer, par ce travail, de contribuer à apporter des données locales sur la sensibilité globale du pivmécillinam dans les infections urinaires communautaires et en fonction des différents cadres nosologiques.

RAPPELS ET ETAT DE L'ART

I - Epidémiologie

Les infections urinaires (IU) sont des infections très fréquentes, d'incidence plus élevée chez la femme que chez l'homme. Elles représentent le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire [9].

II - Physiopathologie

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception de l'extrémité distale de l'urètre qui est colonisée par la flore digestive, cutanée et génitale.

L'IU communautaire résulte quasi systématiquement (90%) d'un mécanisme ascendant. Suite à une contamination péri-urétrale par un micro-organisme uropathogène issu de la flore digestive, celui-ci va ensuite coloniser l'urètre et par migration rétrograde atteindre la vessie. Cette étape est facilitée par la présence d'appendices tels que flagelles ou pili. Ensuite, le pathogène peut adhérer aux cellules épithéliales vésicales via des adhésines qui reconnaîtront des récepteurs de l'uroépithélium. De là, soit il sera éliminé par la réaction inflammatoire de l'hôte, soit il colonisera la vessie. Par la suite il atteindra éventuellement le parenchyme rénal ou prostatique. Enfin si l'infection n'est pas traitée, elle peut aboutir à une bactériémie par translocation hématogène du micro-organisme après altération du parenchyme rénal et endothélial par une toxine : l'hémolysine.

Normalement l'hôte dispose de mécanismes de défense sensés éviter cette infection ascendante : pH acide de l'urine, flux urinaire urétral permanent, fréquence des mictions, intégrité de la muqueuse vésicale, longueur de l'urètre...

Ainsi la survenue d'une IU pourra être liée soit :

- à l'hôte : facteur physiologique (urètre court chez la femme) ou facteur pathologique : obstacle au niveau de l'arbre urinaire (fonctionnel, organique ou présence d'un corps étranger),
- au micro-organisme : on retrouve ici la notion d'uropathogénicité, variable selon les micro-organismes. Les principaux facteurs d'uropathogénicité sont les suivants :
 - o colonisation, invasion et persistance vésicale via l'expression de pili de type 1 chez *E. coli* uropathogène (ECUP),
 - o capacité d'adhésion via des adhésines (FimH chez ECUP),
 - o de migration via des fimbriae ou pili,
 - o facteurs de virulence (toxines, synthèse de sidérophores, hémolysines, capsule...) [10].

III - Définitions

La colonisation urinaire

Elle correspond à la mise en évidence d'un micro-organisme en concentration significative dans les urines, sans manifestation clinique associée. Elle est également parfois dénommée « bactériurie asymptomatique ».

Les infections urinaires

Les IU sont caractérisées par des signes cliniques évocateurs associés à la présence d'une bactériurie et classiquement d'une leucocyturie, témoin de la réaction inflammatoire.

Elles se décomposent en plusieurs entités en fonction de la portion anatomique atteinte de l'arbre urinaire :

- la cystite aiguë : infection urinaire basse, atteinte vésicale,
- la pyélonéphrite : infection urinaire haute, atteinte parenchymateuse rénale,
- l'infection urinaire masculine : individualisée afin de prendre en compte la diversité des présentations chez l'homme, en incluant les spécificités de la prostatite.

Une nouvelle terminologie des IU avait déjà été proposée en 2008 [11], mais a été affinée en 2014 par la SPILF [8].

III.1 - IU simples

Les IU simples sont des IU survenant chez des patients non à risque de complication.

III.2 - IU à risque de complication

Ce sont des IU survenant chez des patients ayant un ou plusieurs facteurs de complication :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire,
- sexe masculin,
- grossesse,
- sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et classé « fragile » selon la classification de Fried [12],
- immunodépression sévère,
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Le diabète est un facteur favorisant d'infection mais n'est plus, depuis 2014, un facteur de risque de complication.

III.3 - IU graves

Ce sont les IU, qu'elles soient simples ou à risque de complication, qui s'accompagnent de signes de gravité :

- sepsis grave,
- choc septique,
- indication de drainage chirurgical ou interventionnel.

III.4 - Cystites récidivantes

Elles sont définies par la survenue d'au moins quatre épisodes d'IU sur une période de douze mois consécutifs.

IV - Diagnostic

IV.1 - Signes cliniques

Les signes fonctionnels urinaires (SFU) sont liés à l'atteinte vésicale :

- les brûlures mictionnelles
- la pollakiurie
- la dysurie

Le syndrome infectieux témoigne de l'atteinte parenchymateuse. La fièvre peut s'accompagner de frissons évocateurs d'une bactériémie.

IV.2 - L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

IV.2.1 - Conditions pré-analytiques

La qualité de la réalisation du prélèvement est primordiale afin d'assurer la fiabilité des résultats et leur interprétation.

Les urines dédiées à l'ECBU doivent être prélevées selon certaines conditions :

- avant toute antibiothérapie,
- après lavage des mains et toilette du méat urétral ou de la zone vulvaire,
- sur le deuxième jet d'urine,
- recueil dans un récipient stérile,
- acheminement rapide au laboratoire (dans l'heure qui suit le prélèvement) ou à défaut conservation à +4°C jusqu'à 24h.

IV.2.2 - Examen direct

Il peut être fait manuellement ou de façon automatisée.

Il objective la présence ou non d'une leucocyturie ou d'une bactériurie.

- Leucocyturie :

Elle est considérée comme significative si elle est supérieure ou égale au seuil de 10^4 /mL (en méthode manuelle).

- Bactériurie :

L'examen direct au microscope détecte la présence de bactéries au seuil de 10^5 UFC/mL.

La coloration de Gram peut ensuite orienter le diagnostic étiologique et une éventuelle antibiothérapie.

IV.2.3 - Culture

Elle est nécessaire pour identifier l'espèce bactérienne en cause, quantifier la bactériurie, et réaliser un antibiogramme.

Le seuil de bactériurie significative dépend du caractère uropathogène des micro-organismes impliqués ainsi que du sexe, afin de prendre en compte les spécificités liées à l'IU masculine [11,13,14] :

- Bactéries du groupe 1 : à considérer comme significatives à partir de 10^3 UFC/mL.

Il s'agit des bactéries uropathogènes : *Escherichia coli* et *Staphylococcus saprophyticus*.

- Bactéries du groupe 2 : Il s'agit des entérobactéries autres que *E. coli*, des entérocoques, de *Staphylococcus aureus*, de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Corynebacterium urealyticum*. Le seuil de significativité est :
 - à 10^4 UFC/mL chez la femme,
 - à 10^3 UFC/mL chez l'homme.
- Bactéries du groupe 3 : Ce sont des bactéries habituellement non uropathogènes : les staphylocoques à coagulase négative autre que *S. saprophyticus*, le streptocoque du groupe B, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*... Le seuil est à 10^5 UFC/mL.
- Bactéries du groupe 4 : ce sont les espèces considérées comme contaminantes, commensales de la flore urétrale ou génitale de proximité (lactobacilles, *Gardnerella vaginalis*...).

Cependant ces seuils ne peuvent être opposés à un tableau clinique évident, il est donc important pour le microbiologiste d'avoir les renseignements cliniques afin de prendre en charge chaque échantillon de manière optimale.

IV.2.4 - Antibiogramme

Il est réalisé lorsque la souche identifiée lors de la culture est en quantité significative, et s'il n'y a pas plus de deux espèces différentes, auquel cas le prélèvement serait considéré comme contaminé.

Jusqu'en 2014, l'antibiogramme était réalisé et interprété selon les recommandations méthodologiques et les critères de catégorisation clinique du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

Depuis 2014, afin de s'harmoniser avec les pratiques européennes recommandées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [15], le CA-SFM a modifié ses recommandations, désormais intitulées recommandations du CA-SFM EUCAST [16]:

- inoculum bactérien plus élevé : 0,5 Mac Farland (10^8 UFC/mL),
- ensemencement par écouvillonnage systématique,
- la charge en antibiotique de certains disques a été modifiée,
- modifications de milieux gélosés : alors que le milieu Mueller-Hinton (MH) n'est pas modifié pour les entérobactéries, apparaît un nouveau milieu MH au sang de cheval défibriné et additionné de β -NAD, par exemple pour les streptocoques.
- quelques nouveaux breakpoints : la grande majorité avait déjà été harmonisée au cours des cinq dernières années, grâce à la prise en compte des données récentes de pharmacocinétique (PK), concentration maximale, concentration minimale, aire sous la courbe, et pharmacodynamie (PD), et à l'analyse critique des données cliniques : constat d'échec à partir de certaines concentrations minimales inhibitrices (CMI), et apparition d'une toxicité inhérente à l'obligation d'utiliser des posologies trop élevées pour atteindre les prérequis PK/PD.
- modifications des diamètres critiques pour l'antibiogramme en diffusion sur milieu gélosé, liées aux modifications de la méthodologie et de charges de certains disques.

V - *E. coli* : principal micro-organisme pathogène dans les infections urinaires

Le caractère uropathogène des micro-organismes impliqués dans les IU dépend de plusieurs facteurs. Outre la virulence du micro-organisme, l'uropathogénicité va nécessiter des capacités d'adaptation au milieu vésical limité en nutriments, d'adhésion, de colonisation, d'échappement ou de résistance aux mécanismes de défenses de l'hôte. La susceptibilité de ce dernier à l'infection va également jouer un rôle.

E. coli représente la première espèce bactérienne du microbiote. Il est également le premier micro-organisme responsable des infections urinaires communautaires et est impliqué dans 60 à 80% des infections urinaires de tout type, et ce de façon stable depuis plusieurs années [17–22].

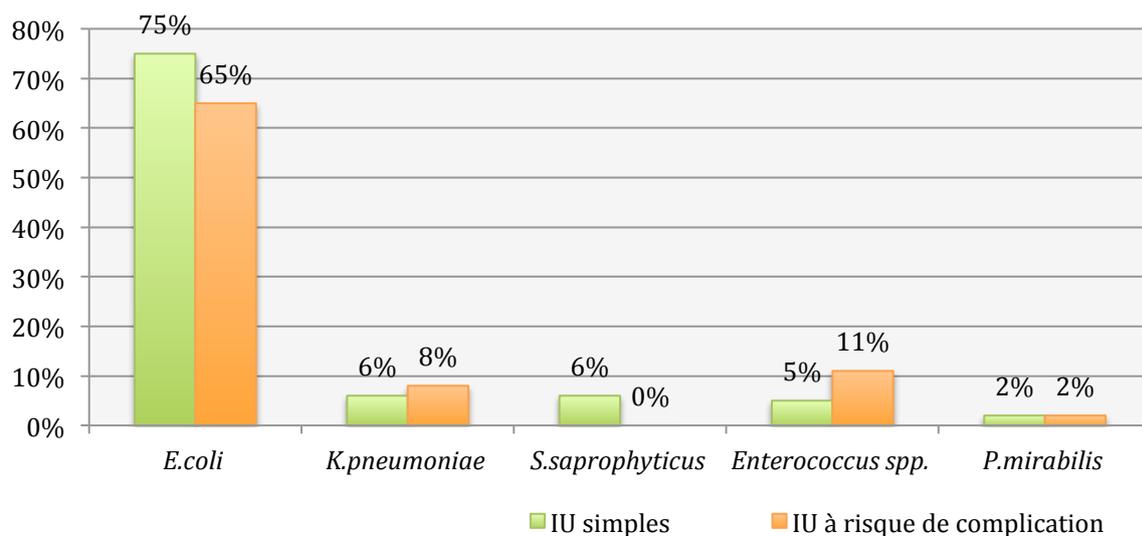


Figure 1 : Epidémiologie des IU selon Flores-Mireles *et al.* [17].

Prévalence de différents micro-organismes impliqués dans des IU.

Les IU compliquées étaient définies par la présence d'une sonde à demeure, d'anomalies du tractus uro-génital, d'une insuffisance rénale, d'une immunodépression, d'une grossesse ou d'une exposition antérieure aux antibiotiques.

V.1 - Microbiologie

E. coli est un bacille Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae*, il est aéro-anaérobie facultatif, dépourvu d'oxydase et possède une mobilité grâce à une ciliature péritriche.

V.2 - Facteurs de pathogénicité

Il existe de nombreux facteurs de pathogénicité plus ou moins exprimés selon le potentiel pathogène des différents pathovars [17] :

- la capsule qui s'oppose à la phagocytose,
- le liposaccharide (LPS) permettant l'échappement au système du complément,
- les sidérophores qui permettent à la bactérie de capter le fer nécessaire à sa survie au détriment de la transferrine,
- l'expression de pili de type 1 essentiels à la colonisation, l'invasion et à la persistance vésicale,
- les adhésines des pili de type 1 (FimH) qui permettent la fixation aux cellules épithéliales [23–26],
- les toxines : endotoxine, entérotoxines, cytotoxines... elles altèrent les tissus et libèrent des nutriments nécessaires à la survie des bactéries et leur croissance. Elles permettent également l'invasion et la dissémination dans les tissus.

Ces mécanismes de virulence sont des cibles potentielles et ces options thérapeutiques sont à l'étude pour des traitements curatifs et/ou prophylactiques dans le cadre des IU [11]. Ces thérapies ciblées constitueraient une bonne alternative aux antibiotiques, surtout dans le contexte actuel de résistances croissantes.

V.3 - Sensibilité aux antibiotiques

E. coli est naturellement résistant à la pénicilline G, l'oxacilline, les macrolides, les kétolides, les lincosamides, les streptogramines, l'acide fusidique, les glycopeptides, les oxazolidinones, les lipopeptides.

Naturellement sensible à l'ensemble des β -lactamines, il a été classé dans le groupe 1 des entérobactéries [28]. A l'état sauvage, il produit cependant à très bas niveau une céphalosporinase chromosomique (AmpC), mais contrairement aux *Enterobacter* elle est rarement dérégulée [29] et n'a pas d'influence sur le phénotype de résistance le plus souvent.

V.4 - Mécanismes de résistance

Certaines souches peuvent acquérir différents phénotypes de résistances, liés pour certains à des mécanismes chromosomiques et pour d'autres, à l'acquisition de matériel génétique exogène.

Les mécanismes généraux classiques de résistance aux β -lactamines sont :

- L'imperméabilité : la quantité d'antibiotique atteignant la cible est réduite. Ce mécanisme touche les bactéries à coloration de Gram négative car leur membrane externe constituée de LPS, d'acides gras saturés, s'oppose à la pénétration des antibiotiques hydrophiles tels que les β -lactamines. C'est principalement via la voie des porines, protéines canaux, que ces molécules franchissent la barrière externe. Ainsi toute mutation entraînant une diminution quantitative ou qualitative de ces porines peut être responsable de résistances acquises, souvent croisées à plusieurs familles d'antibiotiques.

- L'efflux : système de pompes assurant l'expulsion active de l'antibiotique hors de la bactérie et par conséquent loin de sa cible.

- L'altération ou modification de la cible : si la cible d'un antibiotique est modifiée (mutation) et qu'il ne peut plus s'y fixer, ou qu'il voit son affinité pour cette dernière diminuer fortement, la bactérie acquiert une résistance ou une sensibilité diminuée à cette molécule et souvent aux molécules proches de la même famille. Par exemple les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) sont des enzymes qui interviennent dans la synthèse de la paroi bactérienne avec assemblage du peptidoglycane. Ce sont les cibles des β -lactamines dont la fixation va bloquer leurs fonctions enzymatiques et donc inhiber la synthèse de la paroi bactérienne, entraînant l'autolyse du micro-organisme. L'affinité est variable en fonction de la molécule et des PLP cibles.

- L'inactivation de l'antibiotique : destruction ou modification.

Chez *E. coli*, la résistance aux β -lactamines est principalement liée :

- à l'acquisition et la production d'enzymes hydrolysant les β -lactamines : pénicillinase, céphalosporinase, BLSE, carbapénémase (*Tableau 1*),
- à l'hyperproduction de sa céphalosporinase chromosomique constitutive AmpC.

Les principaux phénotypes de résistance sont listés dans le *Tableau 1*. Pour certains antibiotiques, la catégorisation clinique peut varier de S à R, en fonction du niveau de production de l'enzyme (bas niveau, haut niveau).

Tableau 1 : Principaux mécanismes enzymatiques de résistance aux β -lactamines chez *E. coli*.

S : sensible ; R : résistant ; I : intermédiaire

<i>E. coli</i> : phénotype de résistance				
	Sauvage	Pénicillinase	Céphalosporinase*	BLSE
Amoxicilline	S	R	R	R
Amoxicilline + acide clavulanique	S	S/I/R	R	S/I/R
Ticarcilline	S	R	S	R
Pipéracilline	S	R	S	R
Pipéracilline + tazobactam	S	S/I/R	S	S
Céfalotine	S	S	R	R
Céfamandole	S	S	S/I/R	R
Céfoxitine	S	S	S/I/R	S
Céfotaxime / Ceftriaxone	S	S	S	S/I/R
Ceftazidime	S	S	S	S/I/R
Céfépime	S	S	S	S/I/R
Imipénème	S	S	S	S

* qu'il s'agisse d'une hyperproduction de la céphalosporinase constitutive ou d'une acquisition d'une céphalosporinase plasmidique.

V.5 - BLSE

Les BLSE sont des enzymes qui hydrolysent les pénicillines, les monobactams et les céphalosporines à l'exception des céphamycines. Elles restent généralement inhibées *in vitro* par les inhibiteurs de β -lactamase (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam).

Les BLSE appartiennent à la classe A de la classification structurale d'Ambler [30], basée sur la séquence primaire d'acides aminés au niveau du site actif, et constituent le groupe 2be de la classification de Bush [31,32], qui subdivise la classe A en fonction de la diversité fonctionnelle des β -lactamases.

Les premières β -lactamases plasmidiques, les pénicillinases TEM-1, TEM-2, SHV-1 ont été décrites dans les années 1940 chez *E. coli* et *K. pneumoniae* et ont très vite diffusé parmi d'autres espèces [33,34].

Dans les années 1980, l'utilisation des céphalosporines a favorisé la diffusion de ces entérobactéries productrices de BLSE. Les premières BLSE dérivait des pénicillinases SHV-1 ou TEM et diffusaient majoritairement dans les établissements de santé, favorisées par la transmission croisée. Dans les années 1990 les premières CTX-M furent décrites. Elles dérivent de la BLSE chromosomique des souches de *Klyuvera spp*, entérobactéries de l'environnement. Elles diffusèrent rapidement au niveau mondial, avec un portage digestif communautaire et, au-delà des infections associées aux soins, une implication dans les infections communautaires, préférentiellement dans les urines. Aujourd'hui les BLSE produites par les souches communautaires sont largement dominées par les CTX-M [35,36].

La prévalence des *E. coli* producteurs de BLSE impliqués dans les IU communautaires était de 3,5% selon une enquête ONERBA de 2012 [37]. Ceci expose au risque d'une augmentation de prescription de carbapénèmes qui constituent une classe d'antibiotiques à préserver.

VI - Antibiothérapie des infections urinaires

VI.1 - Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste est le traitement initié devant un tableau clinique évocateur, avant d'avoir obtenu l'identification bactérienne et l'antibiogramme.

E. coli étant l'espèce bactérienne la plus fréquemment en cause dans les infections urinaires communautaires, les recommandations thérapeutiques probabilistes sont basées sur sa sensibilité naturelle aux antibiotiques et la fréquence des résistances acquises aux différentes familles d'antibiotiques.

Pour qu'un antibiotique soit utilisable en probabiliste dans les cystites simples, qui ont une morbidité faible, un taux de guérison spontanée non négligeable et un faible risque d'évolution vers une pyélonéphrite aiguë, le taux de résistance acquise doit être inférieur à 20% dans la population cible.

Pour les autres IU (cystite à risque de complication, cystite gravidique, pyélonéphrite aiguë (PNA), IU masculine), ce taux doit être inférieur à 10% [38].

Ainsi, une réévaluation régulière de la sensibilité des souches bactériennes impliquées dans les cystites est nécessaire pour adapter les antibiothérapies probabilistes recommandées [39].

Outre le niveau de résistance, d'autres facteurs dépendant de l'antibiotique sont à prendre en compte : la galénique, le nombre de prises et la durée de traitement recommandé, son effet sur le microbiote, son efficacité clinique et microbiologique, ainsi que la tolérance et les effets indésirables éventuels.

VI.2 - Recommandations thérapeutiques pour les cystites simples

Le traitement probabiliste de cystite aiguë simple peut débuter dès la réalisation de la bandelette urinaire, la réalisation d'un ECBU n'étant pas indiquée dans ce contexte clinique. En 2014 les recommandations de la SPILF [8] conservent la fosfomycine-trométamol 3 grammes *per os* (PO) en dose unique comme antibiothérapie probabiliste de première intention, du fait de son efficacité clinique et microbiologique, de son faible taux de résistances acquises, de sa bonne tolérance, de la prise unique qui facilite l'observance et de son effet négligeable sur le microbiote.

Le pivmécillinam 400 mg PO 2 fois par jour pendant 5 jours est recommandé en deuxième intention, ce qui est une nouveauté importante.

En troisième intention nous retrouvons les fluoroquinolones qui sont très efficaces, mais à utiliser en dernier recours dans cette indication, dans un souci d'écologie bactérienne. En effet elles exercent une forte pression de sélection. Le but est donc de préserver cette classe pour une utilisation dans des infections sévères. Le cas échéant, la prise unique est à privilégier pour limiter l'exposition aux antibiotiques : ciprofloxacine 500 mg PO ou ofloxacine 400 mg PO.

De même la nitrofurantoïne 100 mg PO 3 fois par jour est recommandée en troisième intention pendant 5 jours. C'est une molécule efficace, avec un faible niveau de résistance, un spectre étroit et un faible impact sur le microbiote. En revanche des effets indésirables graves d'atteinte pulmonaire ou hépatique ont été rapportés, avec une fréquence augmentée en cas de traitement prolongé. Ce sont ces rares cas de toxicité qui expliquent son indication en troisième intention en France. Elle demeure néanmoins recommandée en première intention au niveau international [38] (*Tableau 2*).

Dans la cystite simple, aucun bilan de contrôle ou consultation de surveillance n'est recommandé. En revanche un ECBU sera réalisé si les signes cliniques persistent plus de trois jours ou en cas de récurrence précoce dans les deux semaines.

Tableau 2 : Antibiothérapie probabiliste dans la cystite aiguë simple (SPILF 2014) [8].

Molécule	Posologie	Durée de traitement
Fosfomycine-trométamol	3g PO	Traitement monodose
Pivmécillinam	400 mg PO x2/jour	5 jours
Nitrofurantoïne	100 mg PO x3/jour	5 jours
Ciprofloxacine	500 mg PO	Traitement monodose
Ofloxacine	400 mg PO	Traitement monodose

VI.3 - Recommandations thérapeutiques pour les cystites à risque de complication

La réalisation d'une bandelette urinaire est utile, mais l'ECBU doit être systématique.

Au niveau thérapeutique le principe fondamental est de différer l'antibiothérapie chaque fois que cela est possible, afin de pouvoir prescrire un traitement adapté d'emblée à l'antibiogramme et exerçant une pression de sélection la plus faible possible.

Selon l'antibiogramme, il s'agira par ordre de préférence de : l'amoxicilline, le pivmécillinam, la nitrofurantoïne ou l'amoxicilline-acide clavulanique, le céfixime, une fluoroquinolone, le triméthoprim-sulfaméthoxazole. La fosfomycine-trométamol est indiquée en dernier recours et sur avis d'expert car il y a peu de données dans la littérature dans cette indication. On voit donc que le pivmécillinam est encore positionné en deuxième intention.

Si le traitement ne peut être différé, l'antibiothérapie probabiliste recommandée est la nitrofurantoïne en première intention, et en cas de contre-indication à cette dernière le céfixime ou une fluoroquinolone (*Tableau 3*). Ici, le pivmécillinam n'apparaît plus en raison de l'absence de données microbiologiques dans ce cadre nosologique précis, pour lequel le taux maximal de résistance attendu doit être inférieur à 10%.

Ainsi, depuis 2014, le pivmécillinam est recommandé en France :

- dans le traitement probabiliste des cystites simples,
- dans le traitement différé des cystites à risque de complication si la sensibilité est démontrée *in vitro*, sur l'antibiogramme.

Tableau 3 : Antibiothérapie dans le cadre des cystites à risque de complication.

TMP : triméthoprim, SXT : sulfaméthoxazole

Traitement pouvant être différé : antibiothérapie documentée		
Molécule	Posologie	Durée
Amoxicilline	1g PO x3/jour	7 jours
Amoxicilline-acide clavulanique	1g PO x3/jour	7 jours
Pivmécillinam	400 mg PO x2/jour	7 jours
Céfixime	200 mg PO x2/jour	7 jours
Nitrofurantoïne	100 mg PO x3/jour	5 jours
Ciprofloxacine	500 mg PO x2/jour	5 jours
Ofloxacine	200 mg PO x2/jour	5 jours
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	TMP 160 mg+SXT 800 mg x2/jour	5 jours
Fosfomycine-trométamol	3g PO x1/jour	Avis d'expert

Traitement probabiliste (antibiothérapie ne pouvant être différée)

Molécule	Posologie	Durée (si traitement maintenu après l'antibiogramme)
Nitrofurantoïne	100 mg PO x3/jour	7 jours
Céfixime	200 mg PO x2/jour	7 jours
Ciprofloxacine	500 mg PO x2/jour	5 jours
Ofloxacin	200 mg PO x2/jour	5 jours

VI.4 - Pivmécillinam

VI.4.1 - Historique

Développé sous le nom de code FL1060 par la firme pharmaceutique danoise Leo Pharmaceutical Products (aujourd'hui LEO Pharma), le mécillinam a été décrit pour la première fois dans la littérature scientifique en 1972 [40–42].

VI.4.2 - Pharmacodynamie

Le pivmécillinam est le bioprécurseur du mécillinam, antibiotique apparenté à la famille des β -lactamines. C'est un dérivé de l'acide 6 amidino-pénicillanique.

VI.4.3 - Mécanisme d'action

Il est bactéricide, il agit par blocage de la synthèse de la paroi cellulaire en se fixant sélectivement sur la protéine de liaison aux pénicillines PLP2.

Cette enzyme étant impliquée dans la synthèse et le remodelage du peptidoglycane, la fixation du mécillinam sur la PLP2 entraîne la croissance démesurée de la cellule.

VI.4.4 - Spectre d'activité

Il a surtout une action sur les entérobactéries, en raison de sa grande affinité pour les PLP2 de ces organismes.

En 2015, les concentrations critiques permettant de différencier la sensibilité des souches sont [16]:

- Souches sensibles : CMI \leq 8 mg/L
- Souches résistantes : CMI $>$ 8 mg/L

Espèces naturellement sensibles :

- Bacilles à Gram négatif : *E. coli*, *Citrobacter koseri*, *C. freundii*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, *Providencia sp*, *Serratia sp*.

Espèces naturellement résistantes :

- Bacilles à Gram négatif : *Acinetobacter sp*, *Pseudomonas sp*, *Stenotrophomonas sp*.
- Cocci à Gram positif : staphylocoques, entérocoques, streptocoques
- Bacilles à Gram positif : *Listeria monocytogenes*...

S. saprophyticus est principalement responsable de cystites aiguës, le plus souvent chez la femme jeune. Dans cette population et dans le cadre des cystites il peut représenter 10% des bactéries isolées [43]. Lo *et al.* rapportent même dans une étude rétrospective sur trois ans une incidence de *S. saprophyticus* de 24,5% des isolats impliqués dans des infections urinaires chez des adolescentes âgées 12 à 15 ans [44].

C'est un cocci à Gram positif, de ce fait il est naturellement résistant au mécillinam (CMI de 8 à 64 mg/L) [45]. Néanmoins la forte concentration urinaire du mécillinam pourrait expliquer l'évolution favorable des cystites à *S. saprophyticus* suite à un traitement probabiliste par cette molécule [46–48].

VI.4.5 - Pharmacocinétique

- Absorption :

Après une prise orale, le pivmécillinam est absorbé à 75% puis hydrolysé en mécillinam que l'on retrouve rapidement dans le compartiment vasculaire.

Sa demi-vie plasmatique est estimée à 1 heure, ce qui limite son utilisation à la prise en charge des IU basses. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 10 à 15%. A la dose recommandée en France en 2014, soit 400 mg par prise, la concentration sérique maximale obtenue 1 heure après la prise est seulement de 4 à 5 mg/L [49].

- Distribution :

Il a une bonne diffusion au niveau du foie, des reins, de la prostate.

En revanche il ne diffuse quasiment pas dans le LCR ou à travers le placenta.

- Excrétion :

Il est excrété en majeure partie dans les urines, ainsi que dans la bile et de là dans les selles.

Après une prise orale de 400 mg de pivmécillinam :

- 40-45% de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines dans les 6 heures,
- la concentration urinaire dans les 6 heures se situe entre 70 et 120 mg/L [50],
- la concentration urinaire maximale est obtenue entre 3 et 6 heures après la prise et est vraisemblablement supérieure à celle obtenue pour 200 mg de pivmécillinam, cette dernière étant mesurée entre 176 et 1324 mg/L [50]. Cela permet d'atteindre des concentrations bien supérieures aux CMI des micro-organismes sensibles dans les urines.

VI.4.6 - Activité sur les entérobactéries productrices de β -lactamase

L'hydrolyse du mécillinaam par les β -lactamases est hétérogène en fonction du type de β -lactamase et de son niveau de production [51–60]. Sougakoff *et al.* ont évalué l'activité du mécillinaam sur des souches de *E. coli* produisant diverses β -lactamases représentant les 3 classes moléculaires : A (pénicillinaase TEM-1, pénicillinaase résistante aux inhibiteurs IRT5 et BLSE TEM-3 et SHV-3), C (AmpC) et D (OXA-3). Les souches produisant TEM-1, TEM-3, IRT-5, SHV-3 et AmpC de bas niveau étaient sensibles au mécillinaam avec des CMI allant de 0,25 à 2 mg/L, de même que la souche produisant AmpC à haut niveau mais avec une CMI de 8 mg/L. En revanche la souche productrice de l'OXA-3 était hautement résistante avec une CMI à 512 mg/L, cela était expliqué par une hydrolyse rapide du mécillinaam par l'oxacillinaase [61].

Le mécillinaam est une des β -lactamines les moins touchées par l'hydrolyse des BLSE. La sensibilité au pivmécillinaam des souches de *E. coli* productrices de BLSE en France, à une époque où la prévalence de CTX-M est importante, a été évaluée de 71% [62] à 90% [63].

VI.4.7 - Effet sur la flore commensale

A une époque où l'impact écologique des antibiotiques devient une préoccupation primordiale, un des intérêts majeur de l'utilisation du pivmécillinaam est son effet minimal sur le microbiote urinaire, digestif et génital.

En 2001 Sullivan *et al.* ont étudié son impact sur la flore digestive. Quinze individus sains reçurent du pivmécillinaam à hauteur de 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours. Des prélèvements de flore étaient réalisés à J-3, J0, J+14 et J+21 de l'instauration du traitement. Hormis une diminution des *E. coli* aucun impact n'était rapporté sur la flore digestive [64].

Plus récemment un travail de Baines *et al.* réalisé sur un modèle *in vitro* d'intestin humain montrait que l'administration de mécillinaam n'induisait pas de prolifération de *Clostridium difficile*, ni sa sporulation ou la production de toxines. Leurs résultats suggèrent que l'exposition aux concentrations obtenues par un traitement *per os* par pivmécillinaam aurait une faible propension à induire une infection à *C. difficile*, et n'en serait pas un facteur de risque [65].

Le pivmécillinaam a montré avoir un impact écologique mineur sur la flore vaginale [66]. C'est un point important car cette dernière, notamment sa richesse en *Lactobacillus spp.*, joue un rôle dans la prévention des IU chez la femme [67]. Après le traitement d'une IU par antibiothérapie cette flore peut être déséquilibrée, mais dans une moindre mesure avec le mécillinaam. Menday retrouvait une incidence de vaginoses à *Candida* non augmentée après un traitement par pivmécillinaam par rapport au placebo, et significativement moins importante qu'après un traitement par norfloxacine [68].

VI.4.8 - Contre-indications

Le pivmécillinam est contre-indiqué en cas d'allergie à la pénicilline ou aux céphalosporines car il existe un risque d'allergie croisée.

De même qu'en cas d'infection par les virus du groupe des *Herpesviridae* ou d'association avec l'allopurinol pour des raisons de risque accru d'accident cutané.

MATERIELS ET METHODES

I - Objectif

I.1 - Objectif principal

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier la sensibilité globale de *E. coli* au pivmécillinam dans les cystites communautaires de la femme :

- en général,
- et en stratifiant selon leur caractère simple ou à risque de complication.

I.2 - Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- de comparer ce taux de sensibilité à celui des autres antibiotiques dans les IU communautaires à *E. coli* de manière globale, puis par type d'infection.
- de tester spécifiquement la sensibilité au mécillinam sur des isolats de *E. coli* producteurs de BLSE et issus d'IU, et de la comparer à celle d'autres antibiotiques.

II - Etudes

Notre travail se décompose en plusieurs parties.

II.1 - Etude rétrospective

Nous avons débuté notre travail début 2014. A l'époque, le pivmécillinam n'était pas encore recommandé dans le traitement des IU et n'était pas inclus au laboratoire dans le panel d'antibiotiques testés à l'antibiogramme.

Aussi, nous avons tout d'abord réalisé une étude descriptive rétrospective, en testant *a posteriori* le mécillinam sur des isolats de *E. coli* issus de cystites communautaires prises en charge au service d'accueil des urgences (SAU) de l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Bégin.

Ce travail a complété une étude rétrospective plus exhaustive portant sur l'ensemble des ECBU à culture positive du SAU du 1^{er} janvier au 31 décembre 2012, avec une bactériurie supérieure ou égale à 10³ UFC/mL [69].

Pour évaluer la sensibilité au mécillinam, seules les femmes ayant une IU communautaire à *E. coli*, puis plus particulièrement celles présentant une cystite simple ou une cystite à risque de complication, ont été sélectionnées.

II.2 - Etude prospective

L'étude prospective exhaustive a débuté le 13 mai 2014, date d'ajout du disque de mécillina sur l'antibiogramme des entérobactéries urinaires, et s'est poursuivie jusqu'au 15 juillet 2015.

Cette deuxième partie de la population a été incluse selon les mêmes critères que précédemment, en élargissant l'inclusion aux services des consultations externes (CCE) et de la maternité, services drainant potentiellement des patients avec des IU communautaires.

II.3 - *E. coli* producteurs de BLSE

Bien que la prévalence des IU à *E. coli* producteur de BLSE augmente, la seule sélection des dossiers sus-cités ne nous permettait pas d'évaluer sur un effectif suffisant la sensibilité au mécillina des *E. coli* producteurs de BLSE dans les infections urinaires. Afin d'obtenir un nombre de souches correct, nous avons donc effectué une étude rétrospective, en étendant les inclusions à l'ensemble des isolats de *E. coli* producteurs de BLSE, isolés à partir d'un ECBU sur l'HIA Bégin.

Ce volet de l'étude a été mené à partir du soucier du laboratoire de microbiologie, par ordre chronologique inverse en partant du 18 août 2015 et en remontant jusqu'au 22 août 2013.

III - Recueil des données cliniques et biologiques

Pour chaque dossier, les informations recueillies étaient :

- Des données démographiques : nom, âge, sexe, date de consultation ou d'hospitalisation, date de réalisation du prélèvement.
- Des données cliniques permettant de catégoriser les infections urinaires :
 - les signes cliniques : afin de classer les IU en bactériurie asymptomatique, cystite, pyélonéphrite...
 - la notion d'une hospitalisation récente, d'un geste invasif ou d'une sonde urinaire, afin d'exclure les IU associées aux soins,
 - la notion d'IU récidivante,
 - les facteurs de risque de complication : pathologies sous jacentes, immunodépression, grossesse, ...
 - les facteurs pouvant moduler la résistance aux antibiotiques (antibiothérapie dans les 6 mois précédant le prélèvement).
- Des données microbiologiques : leucocyturie, hématurie, résultats de l'examen direct (coloration de Gram), identification et quantification de(s) l'espèce(s) bactérienne(s) isolée(s), antibiogramme.
- Le traitement prescrit pour cet épisode d'infection urinaire (non exploité dans ce travail).

Pour la population de 2012 les données cliniques permettant de classer ces IU communautaires dans les différents cadres nosologiques ont été recueillies à partir du travail de thèse du Dr Parent, mené sur l'HIA Bégin, sous la responsabilité du P^f Mérens [69].

Pour la deuxième partie de la population, tous les ECBU positifs avec une bactériurie supérieure ou égale à 10³ UFC/mL correspondant à des patientes ayant consulté au SAU, au CCE ou à la maternité à partir du 13 mai 2014 ont été extraits prospectivement grâce au système informatique du laboratoire (logiciels Sirweb et Synergy).

La consultation du dossier médical a été réalisée via le système informatique médical grâce au logiciel Amadeus et a permis d'obtenir les mêmes données cliniques qu'en 2012.

IV - Critères d'exclusion

Lors de ce travail ont été exclus :

- les infections à considérer comme associées aux soins et relevant de recommandations spécifiques : les dossiers de patients ayant été hospitalisés dans les 6 derniers mois, ayant bénéficié d'une manœuvre urologique récente (sondage urétral, uroscopie),
- les dossiers incomplets ne permettant pas la classification de l'infection urinaire,
- les doublons : pour les patients ayant eu deux ECBU avec des résultats similaires à moins de 72 heures d'intervalle, seul le premier par ordre chronologique a été conservé,
- pour les souches productrices de BLSE, celles issues de patients étrangers à l'HIA Bégin :
 - o soit en raison des difficultés pour disposer des données cliniques pertinentes,
 - o soit car elles n'étaient pas le reflet de l'écologie française. Il s'agissait là des souches analysées pour le compte de l'armée française à l'étranger lors d'opérations extérieures.

V - Antibiogramme

- **De manière rétrospective pour les souches de 2012 :**

Toutes les souches correspondant à des cystites simples ou à risque de complication ont été repiquées à partir du souchier du laboratoire.

Pour ces souches, le mécillinam a été testé en 2014 en complément, de façon rétrospective. Afin de disposer de données modernes, la méthodologie CA-SFM EUCAST 2014 a été employée. L'antibiogramme a été réalisé par méthode de diffusion sur gélose de Mueller-Hinton avec des disques antibiotiques i2a de charge de 10 µg, par écouvillonnage.

L'inoculum était de 0,5 McFarland et la lecture se faisait après 18 +/-2h d'incubation en aérobiose à 35 +/-1°C.

La concentration critique utilisée pour la catégorisation clinique était :

- sensible si CMI inférieure ou égale à 8 mg/L,
- résistant si CMI supérieure à 8 mg/L.

Le diamètre critique correspondant était de 15 mm [15].

• **Antibiogrammes du 13 mai 2014 au 1^{er} avril 2015 :**

Le mécillinam a été ajouté à l'antibiogramme urinaire des entérobactéries à compter du 13 mai 2014.

Sur cette période les antibiogrammes étaient encore réalisés selon la méthodologie CA-SFM 2013 [70].

Point important, la concentration critique pour la catégorisation clinique était identique, fixée à 8 mg/L.

La charge du disque de mécillinam était aussi de 10 µg (i2a), le milieu MH était identique, l'écouvillonnage était également systématique, mais l'inoculum était inférieur d'un facteur 10. Aussi, le diamètre critique était différent et fixé à 18 mm.

Les antibiotiques complémentaires testés étaient : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfoxitine, céfixime, céfotaxime, ceftazidime, céfépime, témocilline, ertapénème, imipénème, fosfomycine-trométamol, furanes, acide nalidixique, ciprofloxacine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, gentamicine, tobramycine, amikacine.

• **Antibiogrammes à partir du 1^{er} avril 2015 :**

Le 1^{er} avril 2015 était la date de mise en place de la méthodologie CA-SFM EUCAST 2014 au sein du laboratoire de microbiologie de l'HIA Bégin. La concentration critique utilisée pour la catégorisation clinique du mécillinam était donc inchangée :

- sensible si CMI inférieure ou égale à 8 mg/L,
- résistant si CMI supérieure à 8 mg/L,
- et le diamètre critique correspondant était de 15 mm. Les colonies isolées dans la zone d'inhibition ne devaient pas être prises en compte lors de la lecture des diamètres.

Les antibiotiques testés en complément étaient : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfoxitine, céfixime, céfotaxime, ceftazidime, céfépime, témocilline, ertapénème, imipénème, fosfomycine-trométamol, furanes, acide nalidixique, ciprofloxacine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, gentamicine, tobramycine, amikacine.

• **Antibiogrammes des souches de *E. coli* productrices de BLSE :**

Les 106 isolats ont été repiqués à partir du souchier à -80°C du laboratoire sur des géloses chromogènes sélectives chromID[®] ESBL (bioMérieux), afin de s'assurer qu'elles étaient toujours productrices de leur BLSE.

Les antibiogrammes ont été réalisés selon la méthodologie CA-SFM EUCAST 2014.

Les antibiotiques testés étaient le mécillinam et ses éventuelles alternatives thérapeutiques : les furanes, la fosfomycine, la ciprofloxacine, le triméthoprim-sulfaméthoxazole et la témocilline.

RESULTATS

I - Caractéristiques de la population

I.1 - Dossiers analysés

Au total, 1482 dossiers cliniques d'IU communautaires ont été analysés, correspondant à 1343 patients. Il y avait 1094 femmes et 249 hommes. Les âges s'échelonnaient de 15 à 103 ans, l'âge moyen était de 59 ans et demi (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Démographie de la population globale.

	Du 13/05/14 au 29/06/15	2012	Total
Nombre	974	508	1482
Patients	860	483	1343
Femmes	693 (80,6%)	401 (83%)	1094 (81,5%)
Hommes	167 (19,4%)	82 (17%)	249 (18,5%)
Ratio H/F	0,24	0,20	0,23
Age moyen	59 ans et 5 mois	54 ans et 2 mois	57 ans et 7 mois
Age minimal	15	15	15
Age maximal	103	103	103

I.2 - Tableaux cliniques

La consultation des dossiers cliniques nous a permis de classer ces épisodes de soins dans les différents cadres nosologiques. Ainsi, au sein de cette population globale nous avons 1214 IU communautaires à entérobactéries touchant des femmes dont 994 (81,9%) impliquaient *E. coli*.

Parmi elles, 302 correspondaient à des cystites à *E. coli*:

- 205 (67,9%) cystites simples,
- 97 (32,1%) cystites à risque de complication dont 18 (6%) cystites gravidiques (*Tableau 5*).

Toutes les tranches d'âge étaient représentées, avec une nette surreprésentation de la classe d'âge 15-35 ans (*Tableau 6* et *Figure 2*).

Tableau 5 : Caractéristiques des IU communautaires à entérobactéries chez les femmes.

	2014-2015	2012	Total
Nombre d'IU (patientes)	791 (693)	423 (401)	1214 (1094)
Micro-organisme : <i>E. coli</i>	633 (80,0 %)	361 (85,3%)	994 (81,9%)
Cystites à <i>E. coli</i>	182	120	302
simples	126	79	205 (67,9%)
à risque de complication	56	41	97 (32,1%)
dont gravidiques	14	4	18 (6%)

Tableau 6 : Répartition des patientes ayant une cystite à *E. coli* selon la classe d'âge.

Classe d'âge	Effectif 2012	Effectif 2014-2015	Total	% de la population (n=302)
15-24 ans	19	36	55	18%
25-34 ans	33	50	83	28%
35-44 ans	17	21	38	13%
45-54 ans	15	21	36	12%
55-64 ans	8	8	16	5%
65-74 ans	6	9	15	5%
75-84 ans	8	17	25	8%
85-94 ans	13	13	26	9%
>95 ans	1	7	8	3%

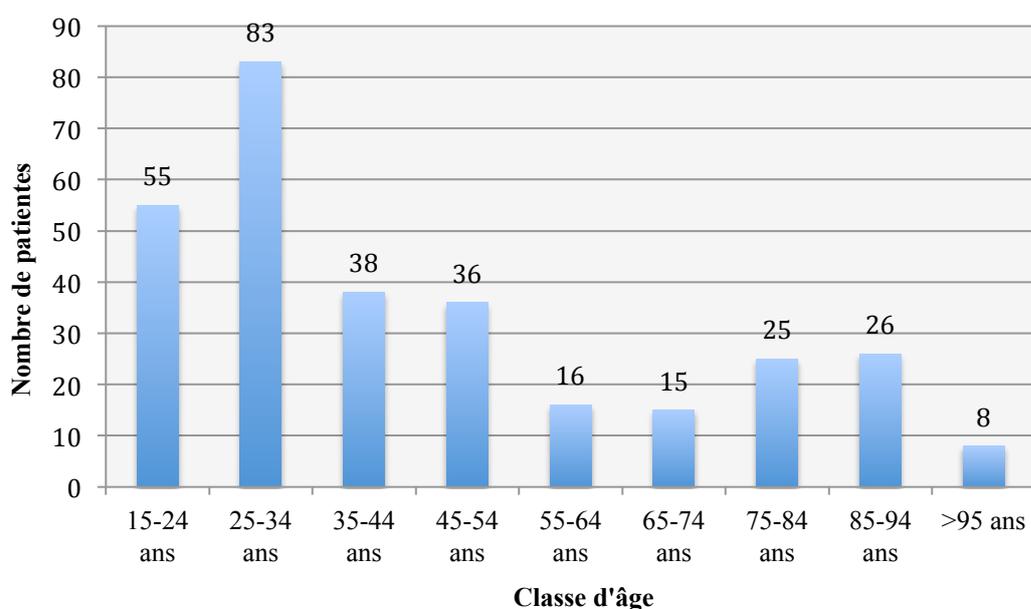


Figure 2 : Répartition des patientes avec une cystite à *E. coli* par tranche d'âge en valeur absolue.

II - Profils de résistance de *E. coli* aux antibiotiques

II.1 - Sensibilité globale

Afin de pouvoir comparer notre population aux données publiées et d'estimer sa représentativité et sa cohérence, nous avons tout d'abord étudié la sensibilité globale à l'ensemble des antibiotiques d'intérêt des *E. coli* isolés d'IU communautaires chez des femmes. Ceci nous permet également de disposer de données locales actualisées à présenter aux urgentistes ou aux infectiologues de l'hôpital. Les sensibilités globales de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires à différents antibiotiques sont rassemblées dans la *Figure 3*.

Les molécules pour lesquelles le taux de résistance global était supérieur à 20% étaient le triméthoprim-sulfaméthoxazole, l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique et l'acide nalidixique.

Dans notre population :

- le taux de résistance à l'amoxicilline s'élevait à 53,1% ce qui est comparable avec les données actuelles [71]. Ce faible taux de sensibilité explique que cette molécule ne soit pas recommandée en traitement probabiliste des infections communautaires.
- Pour l'amoxicilline-acide clavulanique le taux de résistance global était de 24,2%, ce qui n'est là encore pas compatible avec l'utilisation de cet antibiotique en tant que traitement probabiliste. On notera cependant, que ce chiffre risque de diminuer avec l'adoption d'une nouvelle concentration critique pour la catégorisation de l'amoxicilline-acide clavulanique dans la cystite.
- Pour le triméthoprim-sulfaméthoxazole le taux de résistance s'élevait à 26,5% ce qui est conforme avec l'absence de recommandation de cet antibiotique en traitement probabiliste dans les IU communautaires [20].

Les molécules pour lesquelles les taux de résistance restaient très bas (<5%) étaient par ordre décroissant les furanes, la fosfomycine, le mécilinam, la céfoxitine et le céfotaxime.

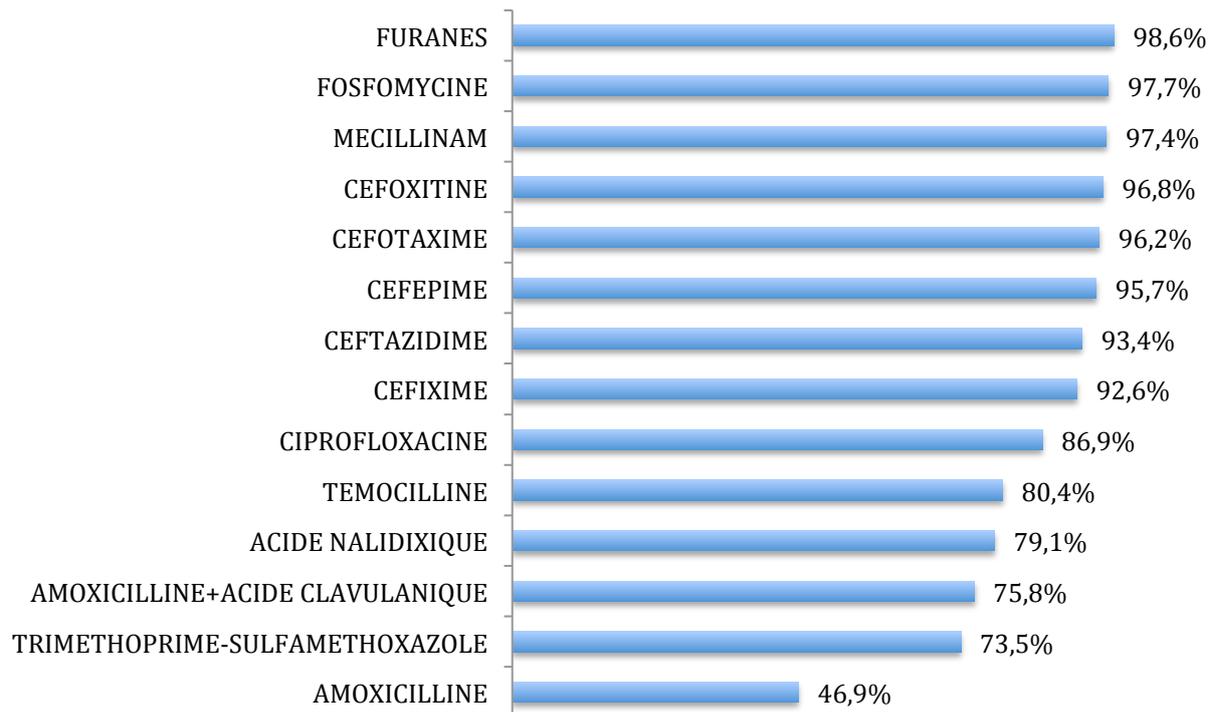


Figure 3 : Sensibilité globale de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires, dont les bactériuries asymptomatiques (n=994 sauf pour le mécillinam où n=720).

II.2 - Prévalence des BLSE au sein de la population de l'étude

Le principal mécanisme de résistance aux C3G chez *E. coli* est l'acquisition d'une BLSE. Dans notre population la prévalence des *E. coli* producteurs de BLSE était de 4,6% mais elle était inférieure à 1% pour les cystites simples (Figure 4).

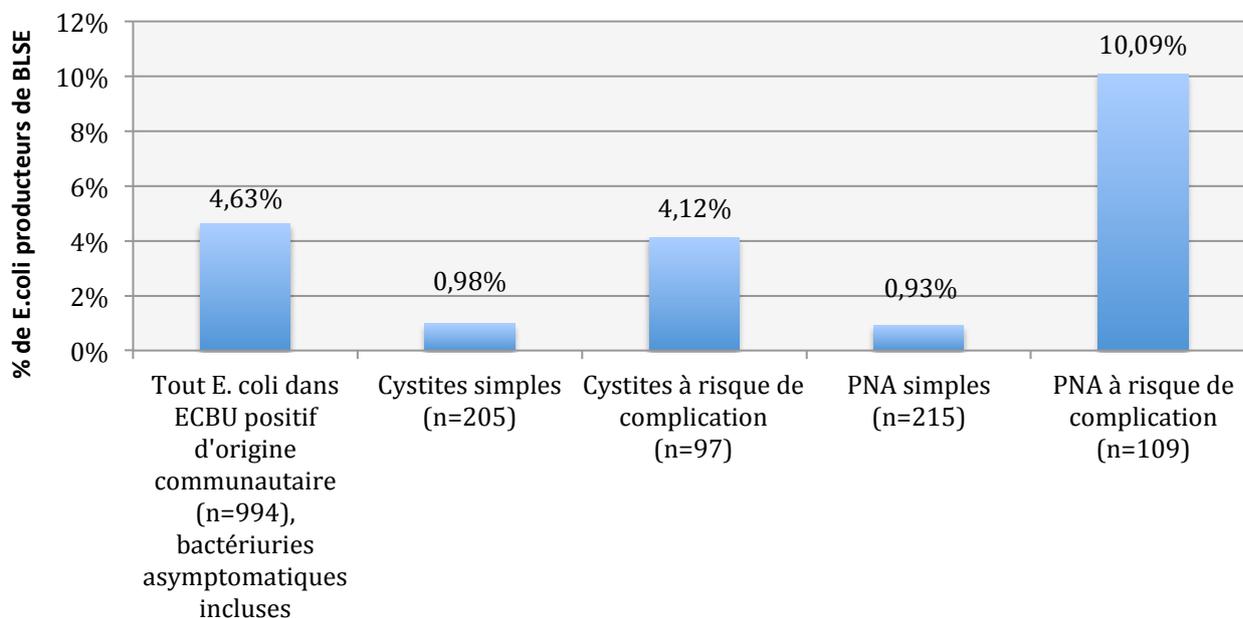


Figure 4 : Prévalence des *E. coli* producteurs de BLSE impliqués dans les IU communautaires à *E. coli*.

II.3 - Sensibilité selon le tableau clinique

Afin d'affiner les données de sensibilité selon les contextes cliniques, nous avons étudié la sensibilité de *E. coli* en fonction des cadres nosologiques.

II.3.1 - Antibiotiques à diffusion systémique

D'une manière générale la sensibilité variait en fonction du tableau clinique. Ainsi les souches impliquées dans les cystites à risque de complication étaient moins sensibles que celles impliquées dans les cystites simples, avec un différentiel de sensibilité de 12,1% pour la ciprofloxacine, de 4,1% pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole et qui variait de 4,2% à 5,3% pour les C3G (Figure 5 et Tableau 7). De même pour les PNA nous retrouvons un différentiel de sensibilité de 10,5% pour la ciprofloxacine, de 7,0% pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole et allant jusqu'à plus de 10% pour les C3G (Figure 6 et Tableau 7).

Pour la ciprofloxacine ou les C3G le taux de sensibilité restait supérieur à 95% dans les cystites aiguës simples (Figure 5).

Un récapitulatif global des différences de sensibilité des cystites et PNA, simples versus à risque de complication, est présenté Figure 7.

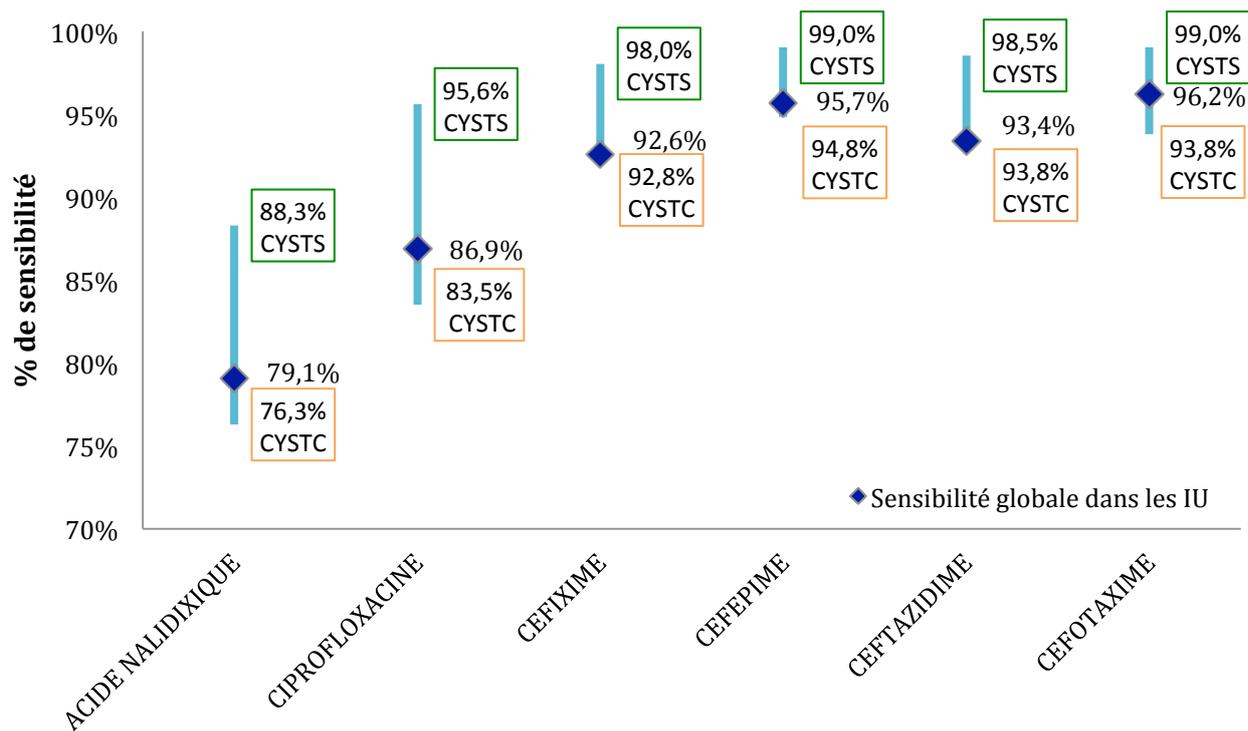


Figure 5 : Différence de sensibilité pour les quinolones ou les C3G dans les cystites, selon qu'elles soient simples ou à risque de complication.

CYSTS : cystite simple, CYSTC : cystite à risque de complication.

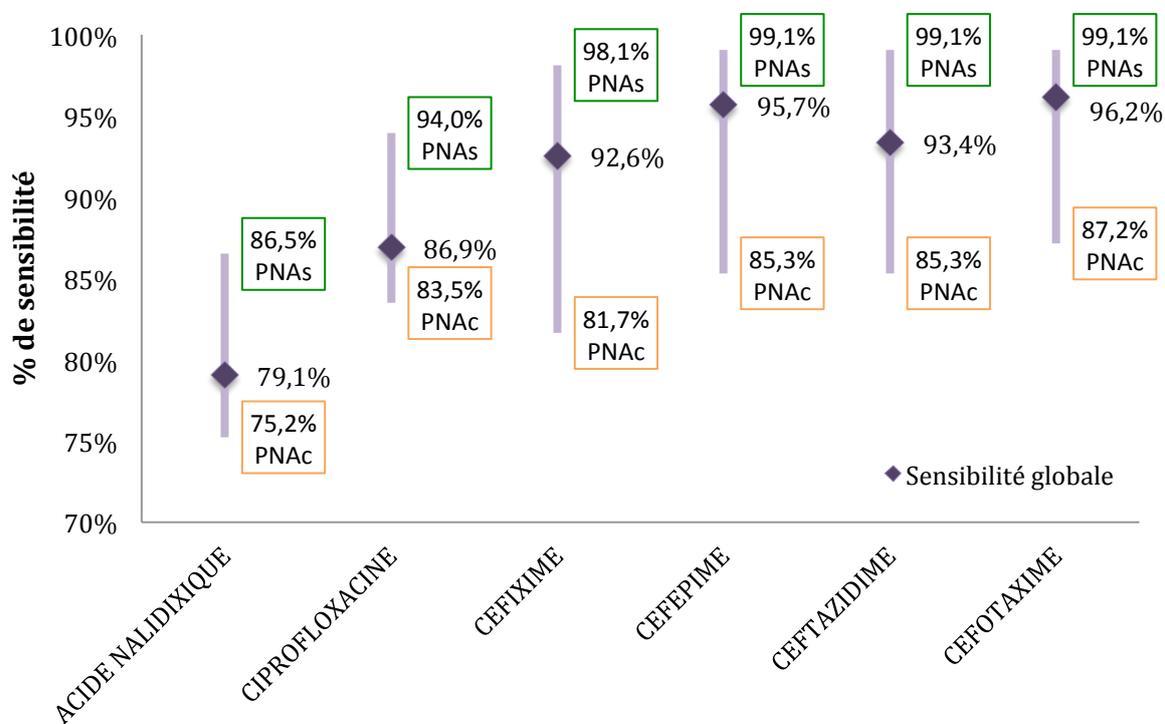


Figure 6 : Différence de sensibilité dans les PNA pour les quinolones ou les C3G, selon qu'elles soient simples ou à risque de complication.

PNAs: PNA simple, PNAc: PNA à risque de complication.

Tableau 7 : Différence de sensibilité de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires aux quinolones et aux C3G en fonction du cadre nosologique.

NAL : acide nalidixique, CIPRO : ciprofloxacine, CEF : céfixime, FEP : céfépime, CAZ : ceftazidime, CTX : céfotaxime, S : simple, C : à risque de complication.

	NAL	CIPRO	CEF	FEP	CAZ	CTX
Sensibilité globale dans les IU	79,1%	86,9%	92,6%	95,7%	93,4%	96,2%
Cystites simples	88,3%	95,6%	98,0%	99,0%	98,5%	99,0%
Cystites à risque de complication	76,3%	83,5%	92,8%	94,8%	93,8%	93,8%
PNA simples	86,5%	94,0%	98,1%	99,1%	99,1%	99,1%
PNA à risque de complication	75,2%	83,5%	81,7%	85,3%	85,3%	87,2%
Différentiel CYST S-C	-12,0%	-12,1%	-5,3%	-4,2%	-4,7%	-5,2%
Différentiel PNA S-C	-11,3%	-10,5%	-16,5%	-13,7%	-13,7%	-11,9%

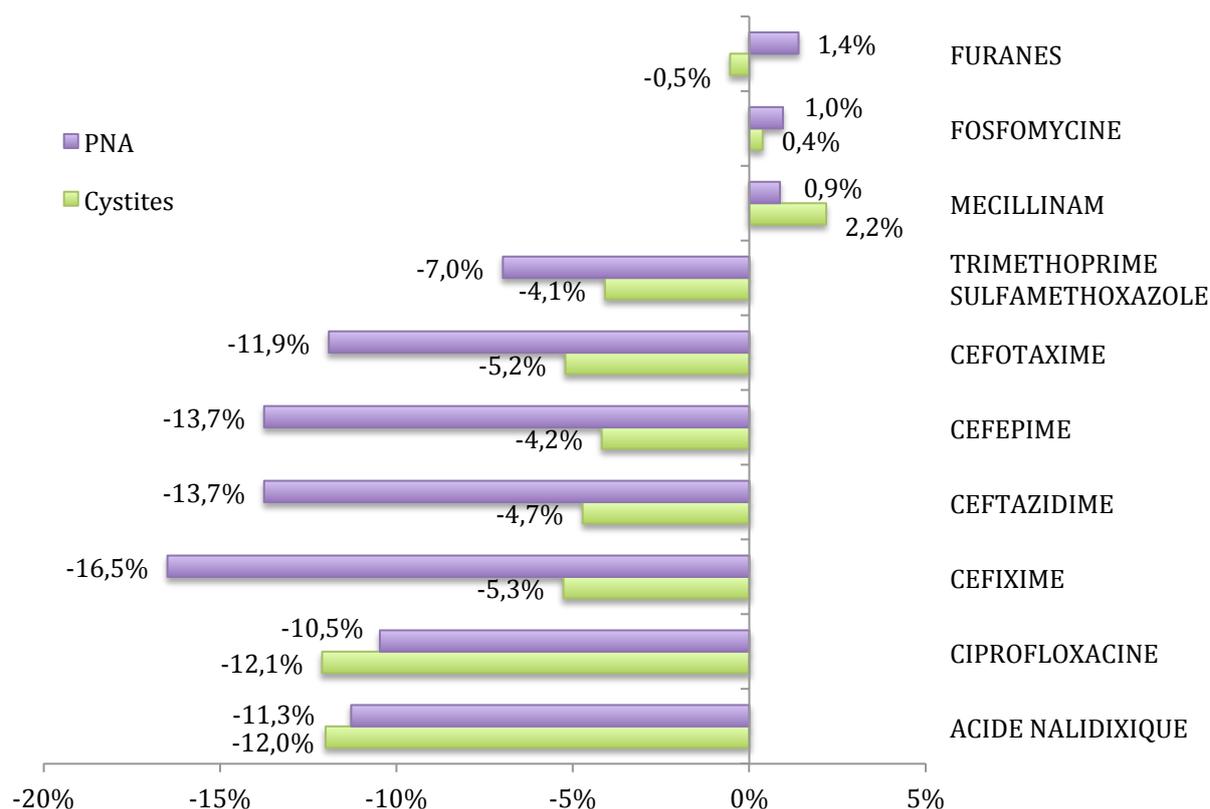


Figure 7 : Synthèse des différences de sensibilité pour les cystites et PNA selon qu'elles soient simples ou à risque de complication.

Pour mémoire, données cliniquement non pertinentes pour les items fosfomycine, furanes et mécillinam dans les PNA.

II.3.1.a - Céphalosporines

Le taux de sensibilité de *E. coli* aux C3G est globalement supérieur à 80%, mais il varie selon le cadre nosologique et reste supérieur à 95% pour les cystites et PNA simples (Figure 8).

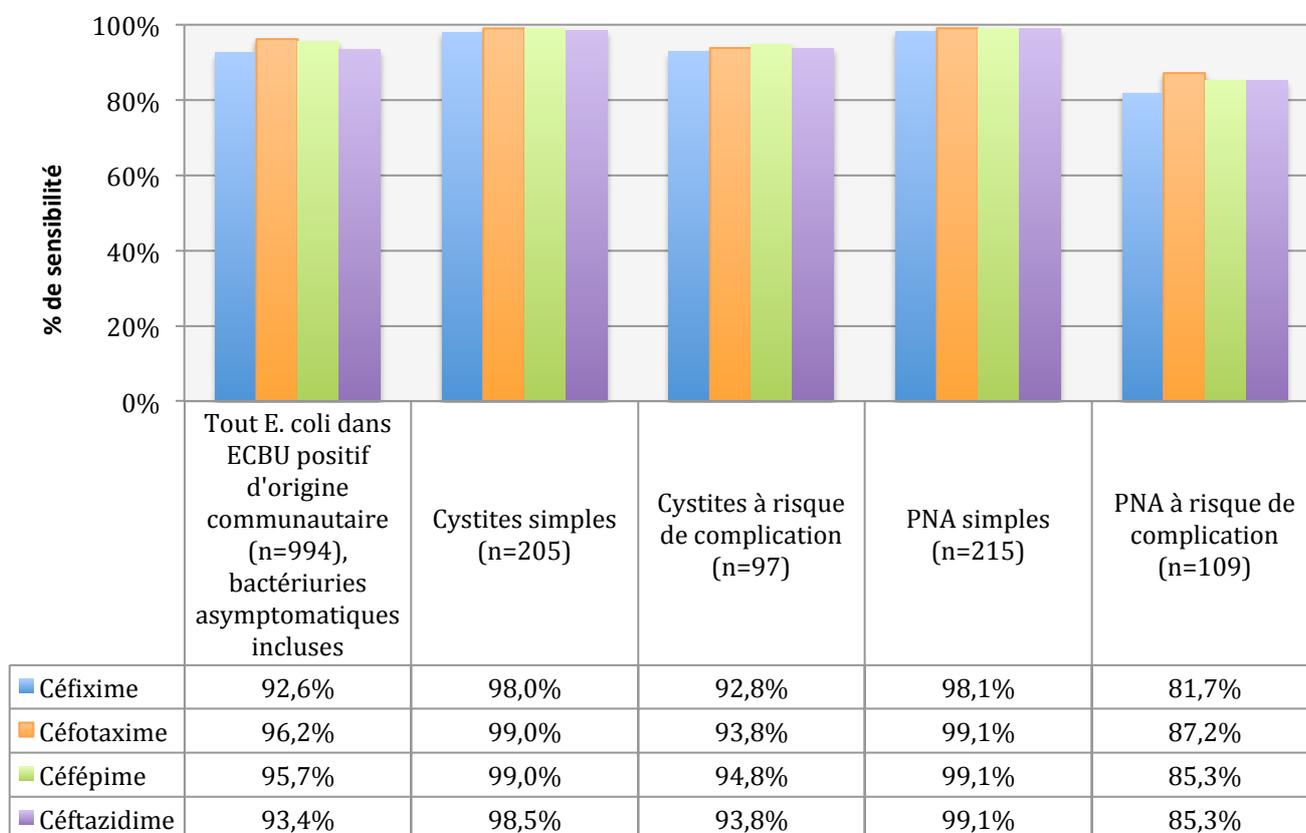


Figure 8 : Sensibilité de *E. coli* impliqué dans des IU aux C3G.

II.3.1.b - Quinolones

Dans notre population globale d'IU communautaires le taux de résistance s'élevait à 20,9 % pour l'acide nalidixique et 13,1% pour la ciprofloxacine. La résistance aux quinolones est principalement liée à des mutations chromosomiques [72]. C'est un phénomène progressif, cumulatif. L'apparition d'une résistance à l'acide nalidixique est le marqueur du premier niveau de résistance et témoigne d'un risque d'évolution vers une résistance aux autres molécules de cette famille en cas de réexposition à ces antibiotiques.

Le taux de résistance variait selon la présentation clinique, mais le taux de résistance à la ciprofloxacine pour les cystites simples restait inférieur à 5% (Figure 9).

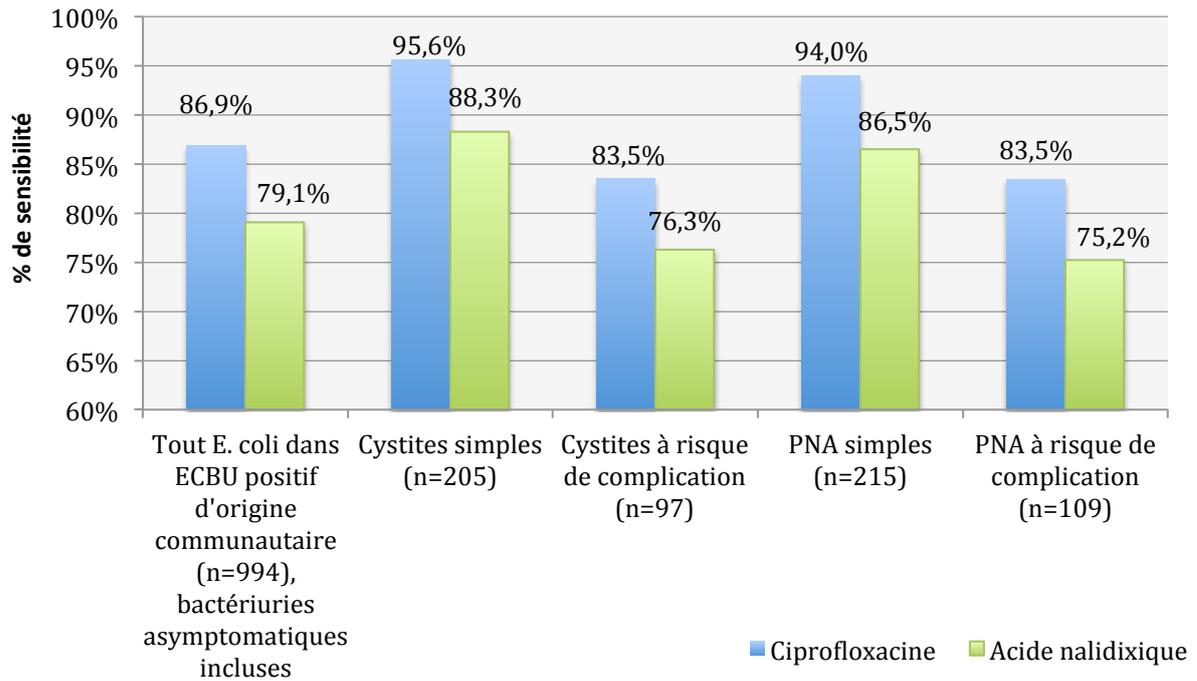


Figure 9 : Pourcentage de sensibilité de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires aux quinolones.

II.3.1.c - Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Dans notre série le triméthoprime-sulfaméthoxazole a un taux de résistance élevé même pour les cystites simples : 17,6% (Figure 10).

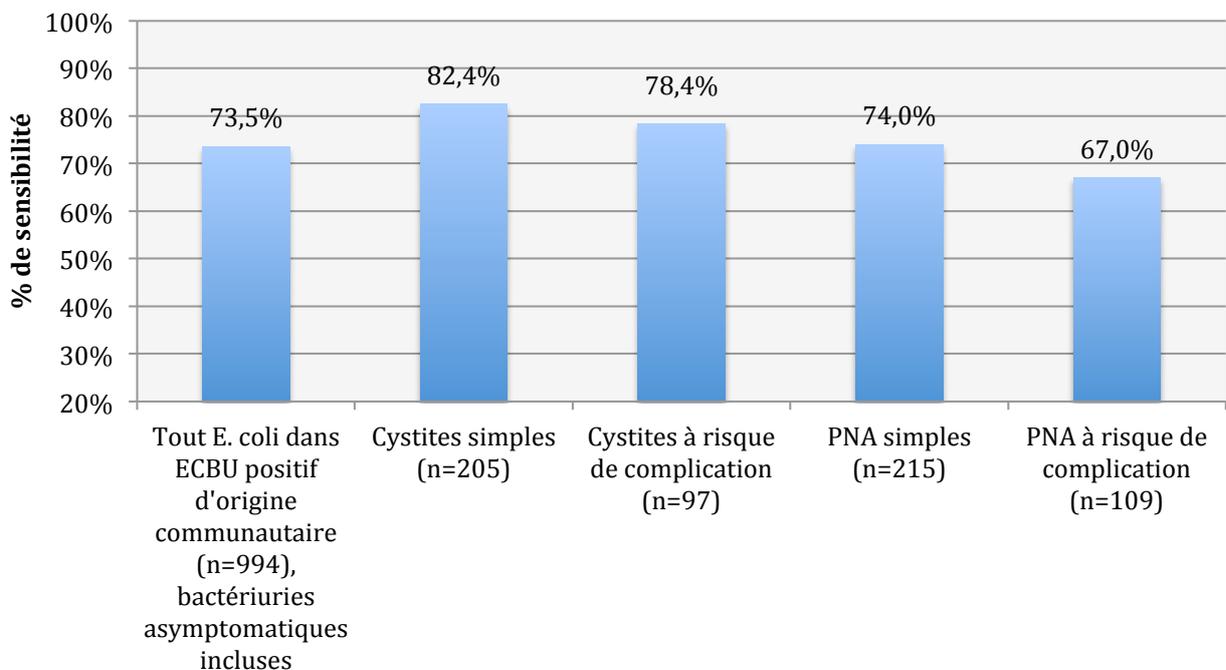


Figure 10 : Sensibilité de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires au triméthoprime-sulfaméthoxazole.

II.3.2 - Antibiotiques à diffusion majoritairement urinaire

Les antibiotiques à diffusion essentiellement urinaire ne sont indiqués que dans les cystites. Aussi, dans les figures suivantes seules les 3 premières colonnes (global, cystites simples, cystites à risque de complication) sont cliniquement pertinentes. Les colonnes PNA simples et PNA à risque de complication sont présentes à titre indicatif, et sont théoriquement utiles pour voir l'impact éventuel de ces sous-groupes sur le taux global de sensibilité.

La sensibilité aux furanes et à la fosfomycine était supérieure à 95% qu'il s'agisse d'une cystite simple ou d'une cystite à risque de complication.

II.3.2.a - Furanes

Dans notre population, la résistance à la nitrofurantoïne est inférieure à 2% quelle que soit la présentation clinique de l'IU communautaire, particulièrement qu'il s'agisse d'une cystite simple ou à risque de complication (*Figure 11*). Ce taux de résistance à la nitrofurantoïne est globalement faible et stable au cours du temps.

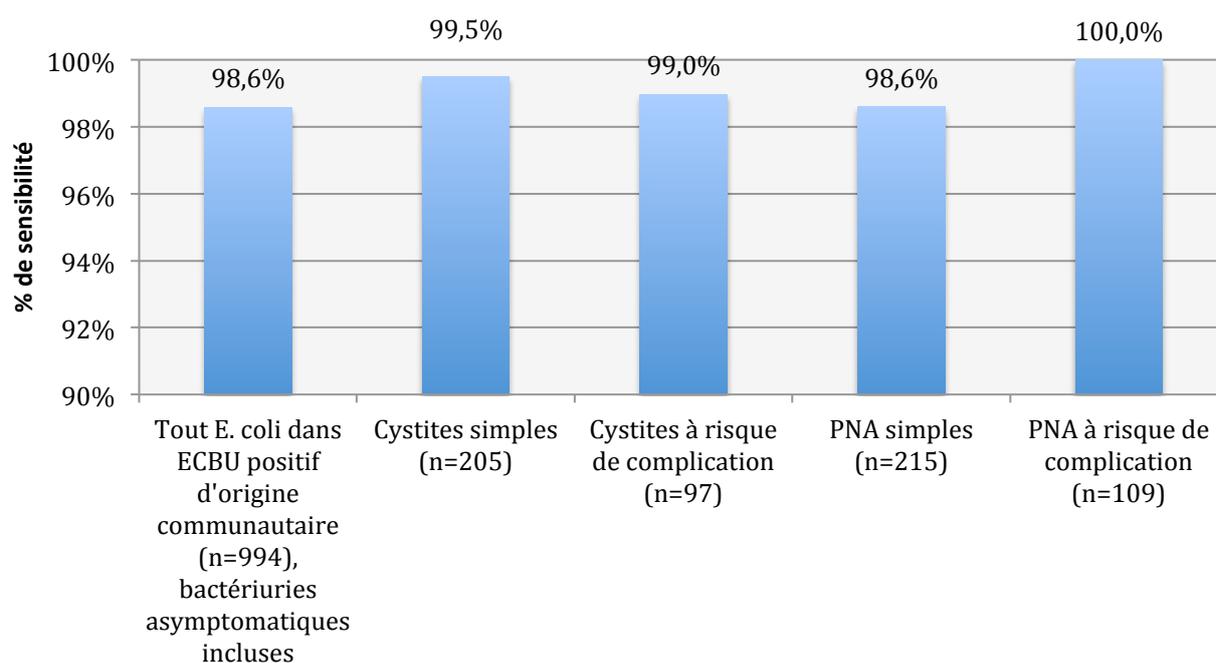


Figure 11 : Sensibilité de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires à la nitrofurantoïne.

II.3.2.b - Fosfomycine-trométamol

Dans notre population le taux de résistance global était de 2,3% (Figure 12) et nous n'observons pas de différence de sensibilité selon les différents cadres nosologiques.

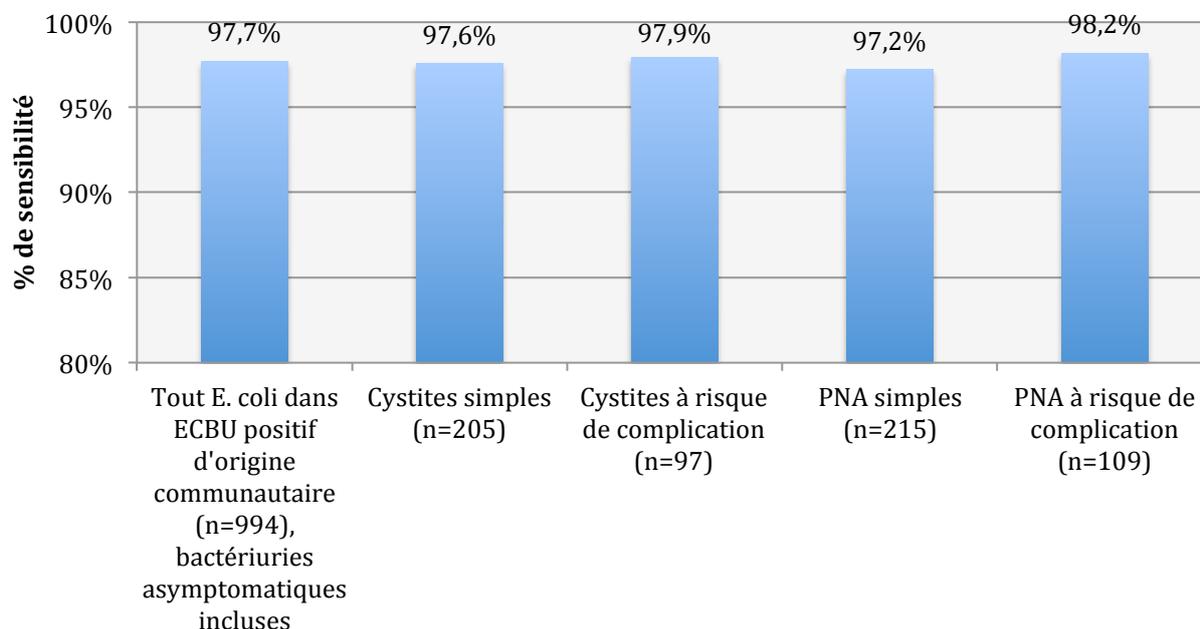


Figure 12 : Sensibilité de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires à la fosfomycine.

III - Sensibilité au pivmécillinam dans les cystites communautaires

III.1 - Dossiers de 2012

Les 120 souches de *E. coli* impliquées dans des cystites communautaires ont été repiquées à partir du soucier du laboratoire. Malheureusement, 33 souches n'ont pas permis d'obtenir de subculture, ainsi la sensibilité au mécillinam a été évaluée avec succès pour 87 isolats :

- 55 issus de cystites simples,
- 32 de cystites à risque de complication dont 2 *E. coli* BLSE et 3 cystites gravidiques.

Parmi ces 87 isolats, 86 (98,9%) étaient sensibles au mécillinam, avec des diamètres d'inhibition allant de 15 à 37 mm (Tableau 6).

L'unique isolat résistant au mécillinam (1,1%) avait un diamètre d'inhibition de 10 mm. Il était à l'origine d'une cystite simple chez une patiente de 18 ans avec pour seul antécédent particulier des cystites à répétition dans l'enfance. A l'ECBU, on retrouvait une leucocyturie à 1299 GB/mm³, une bactériurie à 10⁶ UFC/mL de *E. coli*, qui avait un antibiogramme de souche sauvage par ailleurs.

Les deux isolats de *E. coli* producteurs de BLSE étaient catégorisés sensibles, avec des diamètres d'inhibition de respectivement 27 et 28 mm. Ces deux souches de phénotype différent, étaient impliquées dans deux épisodes (à distance) de cystite à risque de complication chez une même patiente âgée de 89 ans qui avait des IU à répétition.

III.2 - Etude 2014-2015

Du 13 mai 2014 au 15 juillet 2015, 182 souches de *E. coli* impliquées dans des cystites ont été incluses :

- 126 cystites simples,
- 56 cystites à risque de complication dont 14 cystites gravidiques.

Les diamètres d'inhibition s'échelonnaient de 6 à 36 mm.

Sur ces 182 isolats, 175 (96,2%) étaient sensibles au mécillinam.

Les sept souches résistantes présentaient des diamètres d'inhibition allant de 6 à 17 mm (trois antibiogrammes réalisés avec la méthode CA-SFM 2013, selon laquelle le diamètre critique était de 18mm) (*Tableau 8*). Les patientes étaient âgées de 28 à 96 ans avec un âge moyen de 52 ans.

Ces souches de *E. coli* résistantes au mécillinam étaient impliquées dans :

- Cinq cystites simples :
 - Trois patientes de 28, 32 et 54 ans, sans antécédent particulier, qui reçurent 3 grammes de fosfomycine-trométamol PO en dose unique en traitement probabiliste. Ces souches de *E. coli* étaient productrices d'une pénicillinase de haut niveau, l'une d'elles était également résistante au triméthoprim-sulfaméthoxazole.
 - Une patiente de 46 ans avec pour seul antécédent notable un épisode de cystite simple deux mois auparavant traité par amoxicilline. Cette souche produisait une pénicillinase de haut niveau, était résistante aux quinolones et à la fosfomycine, et sensible aux furanes. Elle a été traitée en probabiliste par 3 grammes de fosfomycine-trométamol PO en dose unique.
 - Une patiente de 53 ans présentant des SFU au lendemain du retour d'un voyage d'une semaine en République Dominicaine, sans antécédent particulier. Outre la résistance au mécillinam, cette souche était productrice d'une pénicillinase de haut niveau. Elle a bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste par triméthoprim-sulfaméthoxazole 800mg/160mg PO matin et soir pendant trois jours.
- Et deux cystites à risque de complication :
 - Une patiente de 96 ans avec un *E. coli* BLSE, sensible à la fosfomycine et aux furanes mais résistant aux quinolones. Elle a reçu comme antibiothérapie probabiliste un protocole typique avec une injection IV (intra-veineuse) d'un gramme de ceftriaxone avec relais par ofloxacine 200mg PO deux fois par jour, prévue pour sept jours. Au vu des résistances à l'antibiogramme cette antibiothérapie a dû être réévaluée par le médecin traitant.

- Une patiente de 95 ans avec pour antécédent un cancer de la vessie en abstention thérapeutique. La souche de *E. coli* était productrice d'une pénicillinase de haut niveau, résistante également au triméthoprim-sulfaméthoxazole. Elle a également bénéficié d'un gramme de ceftriaxone IV avec relais immédiat par ofloxacin 200 mg PO deux fois par jour en antibiothérapie probabiliste.

En ce qui concerne les quatre souches productrices de BLSE :

- Une souche était impliquée dans une cystite simple chez une femme de 30 ans, sans antécédent particulier, en dehors d'un épisode de cystite simple en 2009 et 2012. Elle était sensible au mécillinam, avec un diamètre d'inhibition de 23 mm,
- Trois souches étaient issues de cystites à risque de complication chez des patientes de 90, 95 et 96 ans. Une seule souche était résistante au mécillinam (diamètre de 8 mm), les autres ayant des diamètres d'inhibition de respectivement 24 et 25 mm.

III.3 - Sensibilité dans les cystites

Au total la sensibilité au mécillinam a été testée pour 269 souches de *E. coli* impliquées dans des cystites. Il y avait :

- 181 cystites simples,
- 88 cystites à risque de complication dont 17 cystites gravidiques.

Parmi les 269 souches, 261 étaient sensibles au mécillinam (97,0%). La dispersion des diamètres d'inhibition selon la méthodologie employée est présentée dans les *Figure 13* et *14*.

Au sein des cystites simples, 175 souches sur 181 (96,7%) étaient sensibles au mécillinam avec des diamètres d'inhibition allant de 15 à 37 mm (diamètre moyen : 26 mm). Six souches (3,3%) étaient résistantes : une souche de phénotype sauvage, et cinq produisant une pénicillinase de haut niveau.

Pour les cystites à risque de complication, le taux de sensibilité était de 97,7% (86 souches sur 88), avec un diamètre moyen d'inhibition de 26 mm [15-36]. Deux souches étaient résistantes (2,3%), l'une d'elles était productrice de BLSE et l'autre d'une pénicillinase de haut niveau.

Toutes les souches de *E. coli* impliquées dans des cystites gravidiques étaient sensibles au mécillinam (17 souches), avec un diamètre moyen de 26 mm [20-36] (*Tableau 8*).

Tableau 8 : Sensibilité de *E. coli* au mécollinam dans notre population.

Mini : minimum, maxi : maximum, CYSTC : cystites à risque de complication, CYSTG : cystites gravidiques.

Du 13/05/14 au 31/03/2015 les antibiogrammes étaient réalisés avec la méthodologie CA-SFM 2013.

Pour 2012 et du 01/04/2015 au 15/07/15 ils furent réalisés avec la méthodologie CA-SFM EUCAST 2014.

2012		Nombre	Diamètre			Souches	
		de <i>E.coli</i>	moyen	mini	maxi	résistantes	sensibles
Toutes cystites		87	26	10	37	1 (1,1%)	86 (98,9%)
Cystites simples		55	26	10	37	1 (1,8%)	54 (98,2%)
CYSTC		32	26	15	36	0 (0%)	32 (100%)
dont CYSTG		3	22	20	24	0 (0%)	3 (100%)
<i>E. coli</i> BLSE = cystites simples		2	27,5	27	28	0 (0%)	2 (100%)
2014-2015		Nombre	Diamètre			Souches	
Méthodologie		de <i>E.coli</i>	moyen	mini	maxi	résistantes	sensibles
Toutes cystites (n=182)	CA-SFM 2013	145	26	6	36	7 (3,8%)	175 (96,2%)
	EUCAST 2014	37	26	14	32		
Cystites simples (n=126)	CA-SFM 2013	100	26	6	36	5 (4,0%)	121 (96,0%)
	EUCAST 2014	26	26	14	32		
CYSTC (n=56)	CA-SFM 2013	45	25	8	36	2 (3,6%)	54 (96,4%)
	EUCAST 2014	11	27	19	31		
dont CYSTG (n=14)	CA-SFM 2013	10	27	21	36	0 (0%)	14 (100%)
	EUCAST 2014	4	26	23	30		
<i>E. coli</i> BLSE	(CA-SFM 2013)	4	24	8	25	1 (25%)	3 (75%)
- Cystites simples		1	23	23	23	0 (0%)	1 (100%)
- CYSTC		3	19	23	25	1 (33,3%)	2 (66,7%)
TOTAL		Nombre	Diamètre			Souches	
Méthodologie		de <i>E.coli</i>	moyen	mini	maxi	résistantes	sensibles
Toutes cystites (n=269)	CA-SFM 2013	145	26	10	37	8 (3,0%)	261 (97,0%)
	EUCAST 2014	124	26	14	32		
Cystites simples (n=181)	CA-SFM 2013	100	26	6	36	6 (3,3%)	175 (96,7%)
	EUCAST 2014	81	26	10	37		
CYSTC (n=88)	CA-SFM 2013	45	25	8	36	2 (2,3%)	86 (97,7%)
	EUCAST 2014	43	26	15	36		
dont CYSTG (n=17)	CA-SFM 2013	10	27	21	36	0 (0%)	17 (100%)
	EUCAST 2014	7	24	20	30		
<i>E. coli</i> BLSE	(CA-SFM 2013)	6	25	8	28	1 (16,7%)	5 (83,3%)
- Cystites simples		3	26	8	25	0 (0%)	3 (100%)
- CYSTC		3	19	23	23	1 (33,3%)	2 (66,7%)

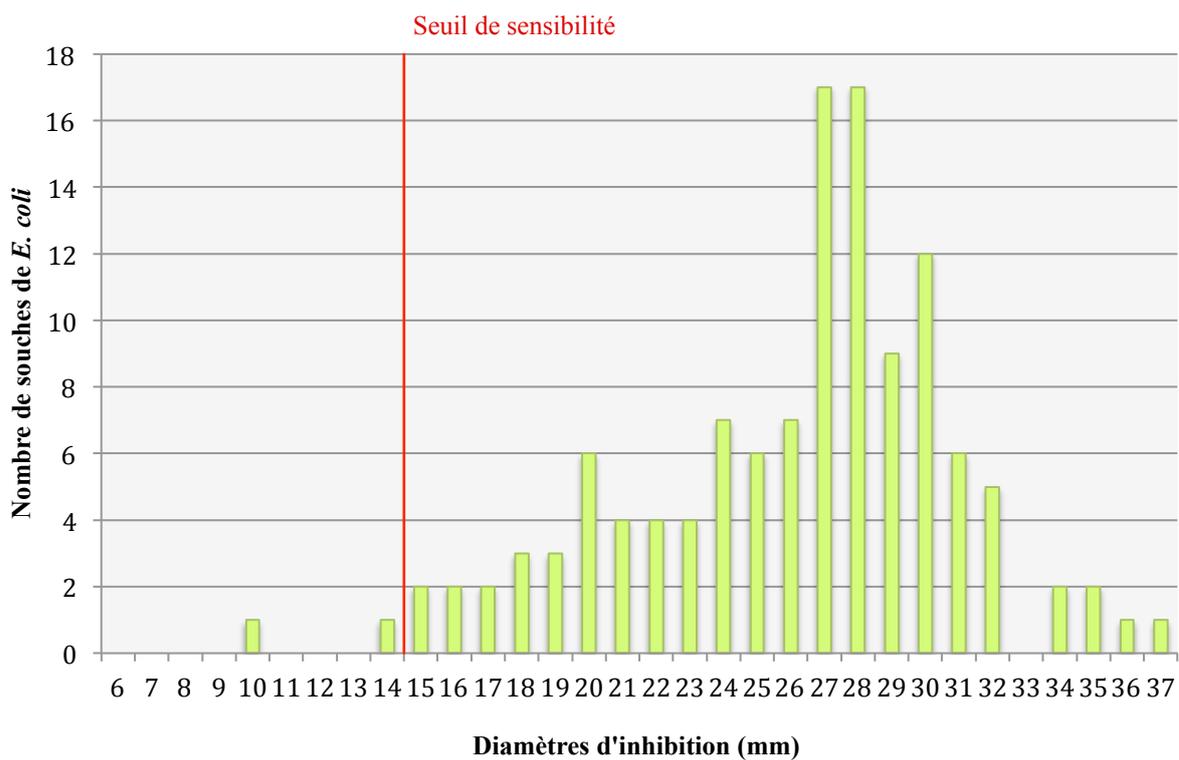


Figure 13 : Répartition des diamètres d'inhibition au mécillinam avec la méthode CA-SFM EUCAST 2014 (n=124).

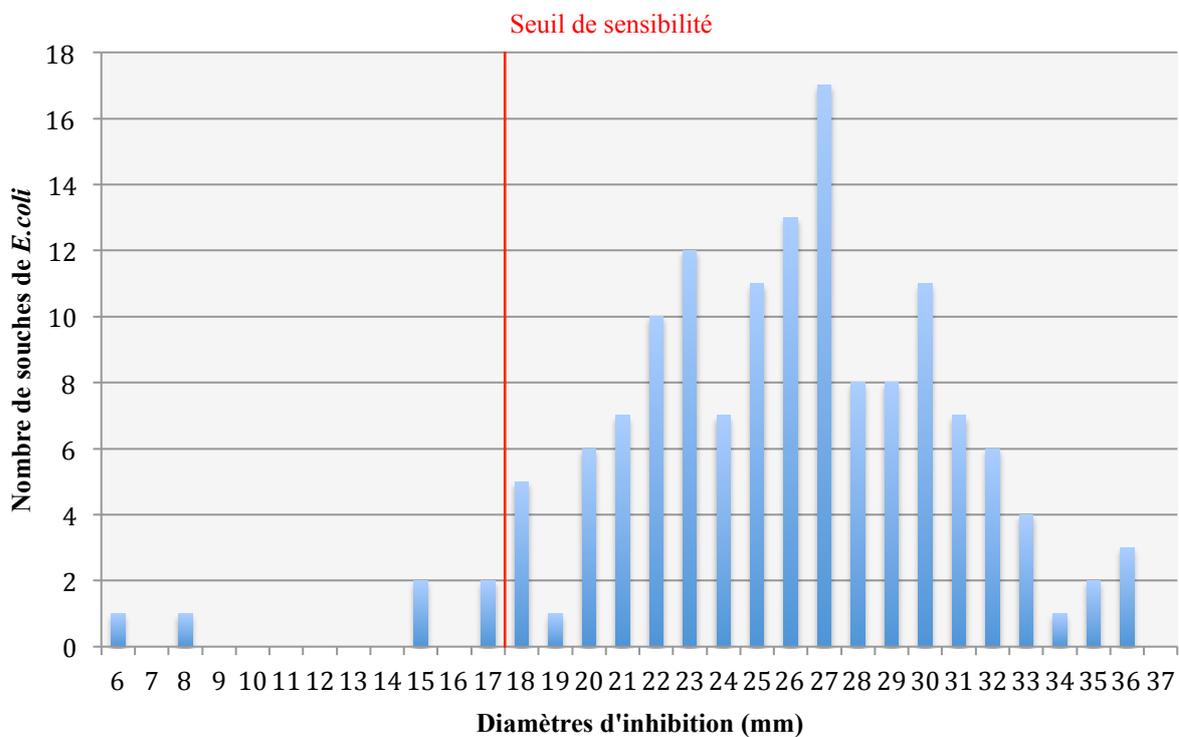


Figure 14 : Répartition des diamètres d'inhibition au mécillinam avec la méthode CA-SFM 2013 (n=145).

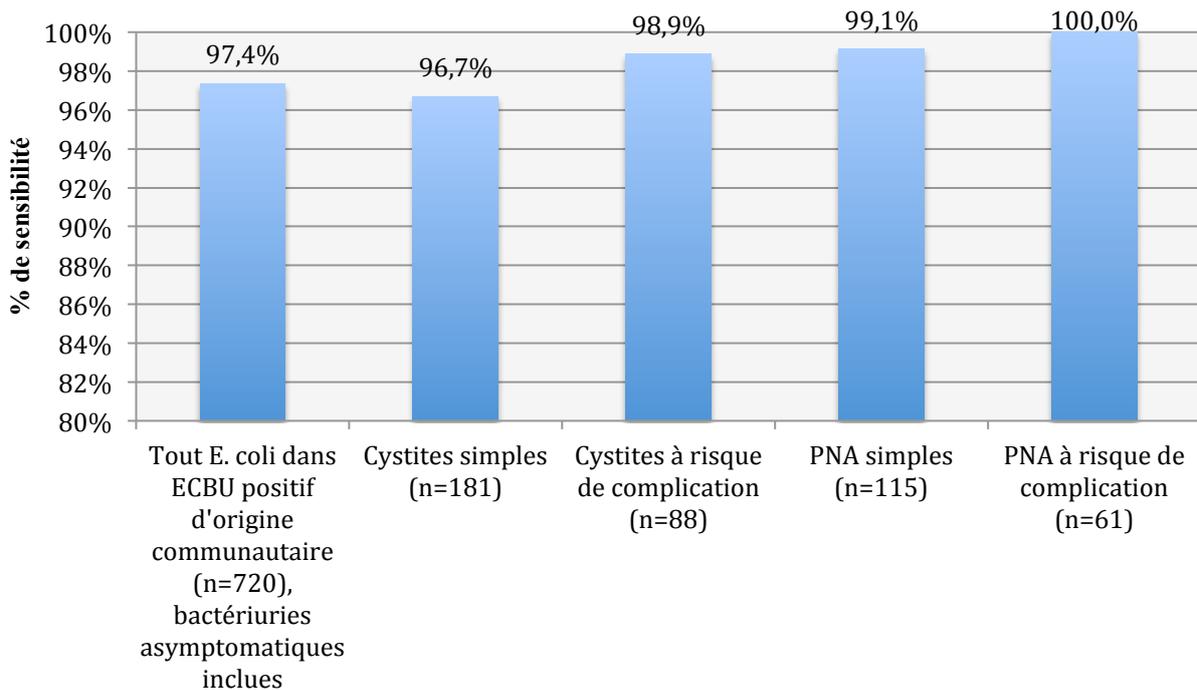


Figure 15 : Sensibilité au mécillinaam de *E. coli* impliqué dans des IU communautaires.

Ainsi, le taux de résistance retrouvé dans notre population était de 2,6%, et restait inférieur à 5% quel que soit le cadre nosologique, y compris dans la cystite à risque de complication (*Figure 15*).

III.4 - Activité comparée du mécillinaam sur les *E. coli* producteurs de BLSE

A partir du souchier du laboratoire, 106 souches de *E. coli* producteurs de BLSE isolées d'ECBU ont été repiquées. Toutes ont été cultivées sur gélose chromID® ESBL (bioMérieux) témoignant de l'intégrité de la production enzymatique.

Cette population était composée de 68 femmes et 38 hommes, âgés de 22 à 99 ans (âge moyen de 69 ans). Outre les 38 IU masculines (35,8%), les autres cadres nosologiques retrouvaient : 29 colonisations urinaires (27,4%), 7 cystites simples (6,6%), 14 cystites à risque de complication (13,2%), dont 1 cystite gravidique (1%), 16 PNA (15,1%) et deux souches dont le contexte clinique n'a pu être établi (*Figure 16*).

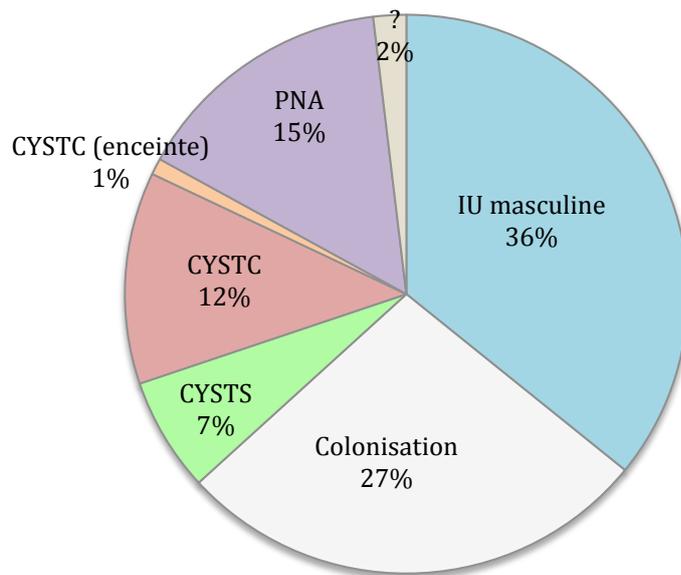


Figure 16 : Répartition des différents cadres nosologiques des IU à *E. coli* BLSE (n=106)

CYSTS : cystite aiguë simple, CYSTC : cystite aiguë à risque de complication, CYSTG : cystite gravidique, PNA : pyélonéphrite aiguë, « ? » : contexte clinique non précisé.

Sur les 106 souches, 91 (85,8%) étaient sensibles au mécillinam, soit un taux de résistance de 14,2% (15 souches sur 106). La répartition des diamètres d'inhibition au mécillinam (antibiogramme par diffusion avec la méthodologie CA-SFM EUCAST 2014) est représentée sur la *Figure 17*, le diamètre moyen d'inhibition était de 22 mm [6-35].

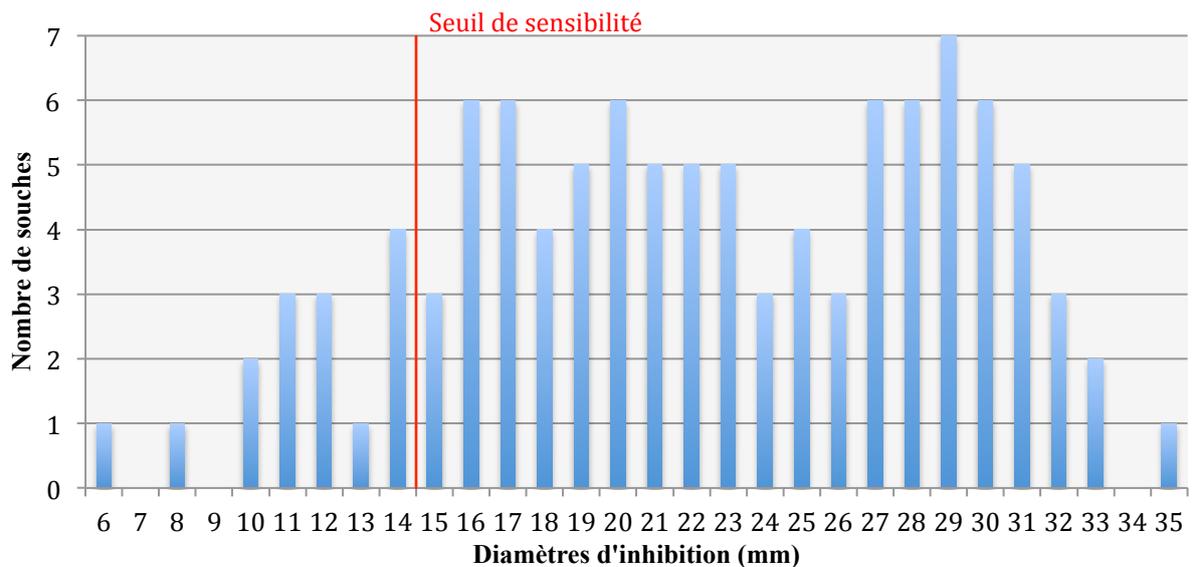


Figure 17 : Répartition des diamètres d'inhibition au mécillinam de *E. coli* producteurs de BLSE impliqués dans des IU (n=106).

Lors de la réalisation de l'antibiogramme la sensibilité de ces souches a également été étudiée pour la fosfomycine, les furanes, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine et la témocilline (*Tableau 9 et Figure 18*).

Les furanes et la fosfomycine avaient un taux de sensibilité supérieur à 95%.

En utilisant la concentration critique actuellement recommandée par le CA-SFM EUCAST (8 mg/L), la témocilline était active sur plus de 80% des souches (84%).

En revanche le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la ciprofloxacine n'étaient actifs que contre respectivement 34,9 et 32,1% des souches.

Ainsi, le classement par ordre décroissant d'activité sur *E. coli* producteur de BLSE donnait :

- ⇒ furanes, fosfomycine (à 1% d'écart),
- ⇒ mécillinam,
- ⇒ témocilline,
- ⇒ cotrimoxazole,
- ⇒ ciprofloxacine.

Tableau 9 : Sensibilité des *E. coli* producteurs de BLSE issus d'IU.

Cipro : ciprofloxacine, SXT : triméthoprime-sulfaméthoxazole, min : minimum, max : maximum, % : pourcentage.

	Mécollinam	Furanes	Fosfomycine	Cipro.	Témocilline	SXT
<i>E. coli</i> BLSE	106	106	106	106	106	106
Diamètre moyen	22	20	24	15	22	13
[min-max]	[6-35]	[6-34]	[6-30]	[6-44]	[6-29]	[6-34]
Diamètre médian	22	21	25	6	29	6
Souches sensibles	91	102	101	34	89	37
% souches sensibles	85,8%	96,2%	95,3%	32,1%	84,0%	34,9%
Souches résistantes	15	4	5	72	17	69
% souches résistantes	14,2%	3,8%	4,7%	67,9%	16,0%	65,1%

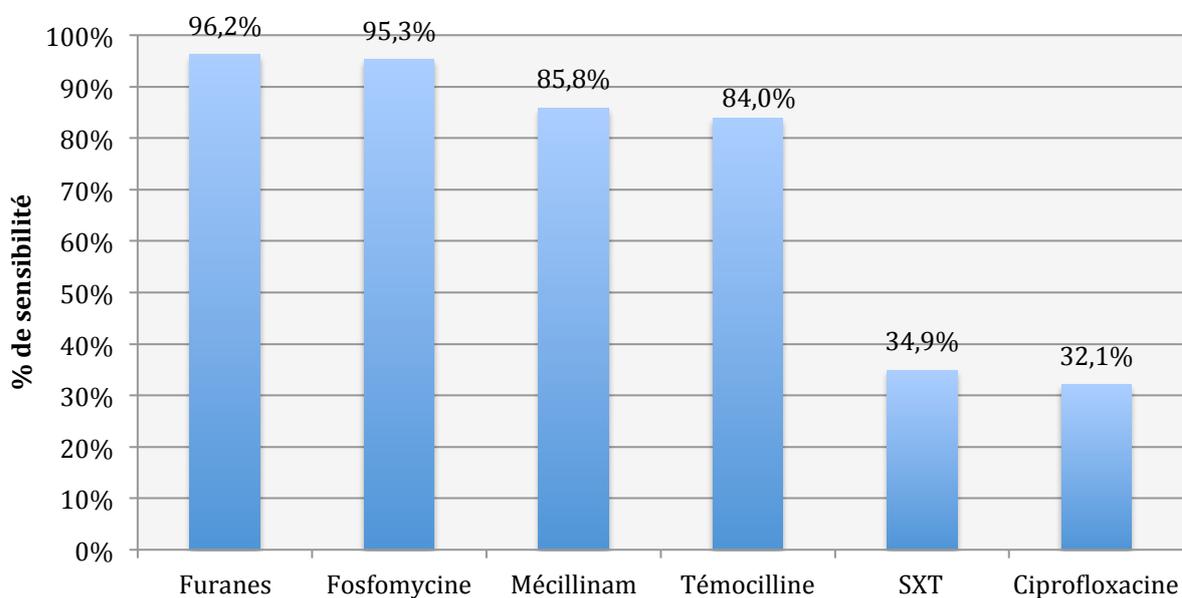


Figure 18 : Pourcentage de sensibilité de *E. coli* producteurs de BLSE impliqués dans des IU (n=106).

SXT : triméthoprime-sulfaméthoxazole.

DISCUSSION

I - Le pivmécillinam, une molécule mal connue en France

Dans les pays nordiques, de nombreuses années d'utilisation ont bien documenté l'efficacité clinique du mécillinam dans le cadre des cystites [47,73].

Monsen *et al.* observent à partir d'une étude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle, *versus* placebo menée en Suède de 1995 à 1998, que la sensibilité au mécillinam évaluée *in vitro* n'est pas toujours prédictive de l'efficacité clinique ou microbiologique de la molécule dans le traitement des IU basses. Ils suggèrent que les concentrations et diamètres critiques devraient être réévalués afin d'être plus prédictifs de l'issue thérapeutique [74]. A partir de cette même étude ils rapportent également que le pivmécillinam était statistiquement supérieur au placebo ($p < 0,001$), et qu'il ne conférait pas plus d'effets indésirables [75]. Les deux schémas thérapeutiques étudiés (pivmécillinam 200 mg x2/j pendant 3 jours versus 7 jours) avaient un taux de guérison clinique et bactériologique comparable à la fin du suivi (J35-J49), mais lors de la visite intermédiaire à J8-J10 le schéma sur 7 jours était supérieur tant sur l'efficacité clinique que sur l'éradication bactériologique.

Pour le traitement des IU le pivmécillinam comporte effectivement de nombreux avantages :

- Il atteint de fortes concentrations urinaires.
- Il présente une bonne tolérance clinique avec peu d'effets secondaires, son utilisation étant possible même en cas de fonction rénale altérée.
- Son spectre inclut de nombreux micro-organismes impliqués dans les IU. Il pourrait y avoir des doutes quant à son activité à l'égard de *S. saprophyticus*, cette dernière espèce étant une des espèces bactériennes les plus fréquemment impliquées dans les cystites de la femme jeune après *E. coli* [76]. Mais son efficacité a été évaluée dans différentes études et des taux de guérisons importants (73-89%) ont été rapportés [48,77]. Ce succès thérapeutique reflète les fortes concentrations urinaires de la molécule, et l'évolution clinique de ces infections conforte l'utilisation du pivmécillinam en probabiliste dans les cystites.
- De plus, après plusieurs années d'utilisation, il ne semble pas y avoir d'émergence de micro-organismes avec une résistance accrue à cette molécule [78].
- Enfin il a très peu d'impact écologique sur la flore vaginale et intestinale commensale [64,66].

Pourtant, en France, la molécule n'était plus utilisée depuis plusieurs années. Ceci est lié à plusieurs points :

- le mécillinam n'était pas remboursé,
- avant même l'absence de remboursement, la molécule était peu implantée chez les prescripteurs. Chez les microbiologistes, suite à de premières études tout à fait encourageantes notamment sur la résistance à l'hydrolyse vis-à-vis de certaines β -lactamines [55,61,63,79], l'engouement est resté très limité en raison de chiffres globaux de sensibilité qui semblaient moindres que dans les pays nordiques.

Au moment des recommandations de bonnes pratiques dans les IU communautaires de l'AFSSAPS en 2008 [11], dans une logique d'épargne des fluoroquinolones, la question de la réintroduction éventuelle du pivmécillinam dans le traitement probabiliste des cystites avait déjà été envisagée. A l'époque, les seules données françaises disponibles étaient celles des bases de données de l'ONERBA, qui avaient montré une sensibilité proche de 25%, bien moindre que celle rapportée dans les pays nordiques. L'absence de données précises françaises avait conduit à repousser son inclusion dans l'arsenal thérapeutique probabiliste des cystites communautaires.

Depuis :

- une étude européenne incluant des souches françaises (ARESC) a retrouvé une sensibilité très élevée (97,1%) dans la cystite simple [20,80].
- de 2009 à 2010, à partir de 7000 souches de *E.coli* isolées au sein du réseau REUSSIR, la sensibilité au mécillinam était évaluée à 85,5%,
- la sensibilité au mécillinam était évaluée à 88% à partir de 144 souches issues de cystites simples de l'étude BaCyst [80].

Cette discordance entre les données anciennes de l'ONERBA, celles de BaCyst ou REUSSIR et l'étude ARESC nous a amené à analyser les différents facteurs pouvant expliquer ces différences :

⇒ Le premier point est la modification des concentrations critiques établies pour le pivmécillinam. Jusqu'en 2008, selon les recommandations du CA-SFM, un isolat était catégorisé sensible au pivmécillinam seulement si sa concentration critique était inférieure à 2 mg/L. En 2009, cette concentration critique a été élevée à 8 mg/L. Ainsi, il apparaît nécessaire de disposer de données de sensibilité récentes, avec une catégorisation clinique établie selon la concentration critique actuellement reconnue de 8 mg/L.

⇒ Le deuxième point est la présence dans certains logiciels experts, de règles d'interprétation qui impactaient le mécillinam. Depuis, les nouvelles recommandations ont évolué et les situations où la catégorisation clinique doit être interprétée ont diminué.

⇒ Le troisième point est majeur car il concerne l'hétérogénéité des souches incluses dans les études de sensibilité. A l'époque, la grande majorité des laboratoires ne testait pas le pivmécillinam. Il a donc fallu extraire les chiffres de sensibilité à partir de grands réseaux pour avoir un nombre de souches correct. Ainsi, il s'agissait de souches « tout venant », pas forcément d'origine urinaire, et pas forcément non plus, issues de cystites. Ceci a pu majorer ces chiffres de résistance. Mazzuli *et al.* ont réalisé une étude sur la sensibilité au mécillinam des bactéries à Gram négatif dans les IU communautaires au Canada [81]. Les ECBU étaient réalisés en ville dans le cabinet de médecins généralistes et retrouvaient des taux de sensibilité pour *E. coli* significativement plus bas qu'une autre étude canadienne [82] qui portait sur le même type d'isolats. Cette différence a été attribuée à la différence de population : toutes ces IU étaient des IU communautaires, mais la première population était recrutée chez les médecins généralistes et la seconde à l'hôpital, d'où l'importance de bien considérer le type de population étudiée. De plus, l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques des micro-organismes impliqués dans la cystite simple est toujours difficile, car selon les recommandations françaises, ces patientes ne devraient pas bénéficier d'un ECBU. Il est considéré à ce jour qu'une bandelette urinaire bien réalisée possède une bonne valeur prédictive positive et une bonne valeur prédictive négative dans cette population spécifique, et que les faibles taux de résistance dans cette population autorisent un traitement probabiliste sans réalisation d'une culture et d'un antibiogramme. Ainsi, les études microbiologiques à partir des ECBU prélevés en ville dans des contextes d'IU communautaires, si elles ne sont pas assorties des données cliniques pertinentes, surestiment très probablement la résistance pour ce qui est des cystites simples. Celles-ci ne représentent qu'un petit échantillon, correspondant aux quelques patientes adressées par les praticiens prescrivant des ECBU devant des cystites simples.

II - Le mécillinam comme traitement probabiliste de la cystite : des données stabilisées dans la cystite simple ? Une évolution possible dans la cystite à risque de complication ?

Au vu des données de la littérature internationale, le pivmécillinam a finalement été intégré dans les recommandations nationales depuis juin 2014 : il est recommandé en France en traitement probabiliste de seconde intention dans la cystite simple et après documentation bactériologique dans la cystite à risque de complication [8].

Le choix de réintroduire le mécillinam dans la cystite simple en France s'est basé sur le fait que les deux seules études françaises portant sur pivmécillinam et cystites retrouvaient un taux de résistance inférieur au taux acceptable de 20%.

L'étude BaCyst menée en 2009-2010 et portant sur des cystites simples non récidivantes ayant fait l'objet d'un ECBU, retrouvait un taux de résistance de 12% pour *E. coli* (124 sur 141 souches) et de 13% (138 sur 158 souches) pour l'ensemble des bacilles à Gram négatif [83].

En revanche l'étude multicentrique européenne ARESC menée entre 2003 et 2006 sur 409 souches de *E. coli* isolées en France à partir de cystites communautaires non compliquées chez la femme, retrouvait un taux de résistance au pivmécillinam bien plus faible (2,2%) [20,80,84].

Cette différence de sensibilité importante pourrait être expliquée par les raisons évoquées précédemment. Les critères d'inclusion des études BaCyst et ARESC étaient sensiblement les mêmes : patientes de sexe féminin, âgées de 18 à 65 ans, avec présence de SFU, et absence d'IU récidivantes, d'anomalie urologique, de fièvre ou de prise d'antibiotiques dans les 15 jours précédents. L'inclusion était réalisée par des médecins généralistes dans l'étude BaCyst et par des urgentistes, gynécologues ou urologues pour l'étude ARESC. Pour l'étude BaCyst la sensibilité au mécillinam était déterminée par méthode de diffusion avec un diamètre critique à 24 mm correspondant à une CMI de 8 mg/L (CA-SFM 2011 [85], les souches intermédiaires étaient considérées comme résistantes). *A posteriori* il semble que ce diamètre critique de 24 mm était incorrect puisqu'il a été modifié à 18 mm ultérieurement. Pour l'étude ARESC, la méthodologie reposait sur la mesure des CMI des bactéries isolées (seuil de sensibilité à 8 mg/L [86]), et même en intégrant les souches intermédiaires dans le taux de résistance ce dernier reste faible à 3%.

La différence importante entre ces deux études nous ayant interpellé, nous avons souhaité actualiser ces données en nous basant sur les IU communautaires prises en charge dans notre hôpital. Pour cela, nous avons bénéficié de la dérive assez classique des services d'accueil des urgences, réputés prescrire assez largement des ECBU y compris dans la cystite simple, pour constituer un sous-groupe de cystite simple avec un effectif correct.

Au laboratoire, la sensibilité au mécillinam de *E. coli* dans les cystites simples est de 96,7%. Il se rapproche donc du pourcentage de sensibilité de l'étude ARESC de 97,1%. Ceci sera un argument fort pour favoriser localement la prescription de cette molécule, encore peu connue des urgentistes ou généralistes.

L'absence de recommandations en probabiliste dans la cystite à risque de complication tient au fait qu'il n'y avait pas de données de sensibilité disponibles pour le mécillinam dans cette indication, ni en France, ni à l'étranger. De plus, on envisageait la possibilité que les taux de sensibilité puissent être différents entre les deux populations. Plus précisément, on envisageait que les taux de sensibilité soient inférieurs dans la cystite à risque de complication par rapport à la cystite simple. Ce point est d'autant plus important que le taux de résistance à ne pas dépasser dans la population visée pour prescrire un antibiotique probabiliste est, pour la cystite à risque de complication, inférieur à celui de la cystite simple (10% *versus* 20%).

Cette variation des taux de sensibilité en fonction du contexte clinique a déjà été démontrée dans le cadre de la pyélonéphrite aiguë pour d'autres antibiotiques, comme les fluoroquinolones ou les C3G.

Par exemple une étude française monocentrique a analysé l'ensemble des cas de PNA hospitalisées dans le CHU de Rouen de 2010 à 2012. Sur les 129 souches de *E. coli* incluses, le taux de résistance aux fluoroquinolones variait de 6% pour les PNA simples à plus de 20% pour les PNA compliquées, avec une parfaite linéarité selon le nombre de facteurs de risque de complication [87].

Le travail actuel nous a permis de souligner que ceci est également le cas dans la cystite à risque de complication par rapport à la cystite simple : +12% pour les quinolones (acide nalidixique et ciprofloxacine), et de +4,2% à +5,3% pour les C3G : (céfixime, ceftazidime et céfépime). Et cette différence de taux de résistance en fonction du cadre nosologique était également présente pour les PNA simples par rapport à celles à risque de complication : de +10% à +11% pour les quinolones et de +11,9% à +16,5% pour les C3G.

En revanche pour le mécillinam, tout comme pour la fosfomycine ou les furanes, nous n'avons pas constaté de différence de sensibilité en fonction des différents cadres nosologiques et les taux de résistance étaient stables (inférieurs à 5%).

De plus, dans le cadre de la cystite à risque de complication, nous avons retrouvé un taux de résistance au mécillinam largement inférieur au seuil de 10% (2,3% sur 88 souches de *E. coli*).

Cette donnée nouvelle est un argument important pour pouvoir considérer l'utilisation de cette molécule en traitement probabiliste dans la cystite à risque de complication. Malheureusement les données microbiologiques sont rares et nous n'avons pas trouvé d'étude clinique menée dans cette indication. Ainsi il est nécessaire de poursuivre la documentation microbiologique sur le mécillinam dans la cystite à risque de complication et de favoriser les études cliniques.

Bien évidemment notre étude présente un certain nombre de limites. Tout d'abord bien qu'elle soit exhaustive cela reste une étude monocentrique. Ensuite nous avons fait un tri afin d'inclure les IU communautaires, mais les ECBU analysés sont tout de même issus de patients ayant consulté à l'hôpital et non en ville.

La méthode employée a été choisie car elle nous a permis d'analyser une population la plus large possible. Elle présentait le biais de sélection classique : seules les IU ayant bénéficié d'un ECBU ont pu être analysées. Mais ce biais était un avantage dans le cadre de notre étude pour les cystites simples. En effet la surprescription de cet examen au SAU nous a permis d'obtenir des données microbiologiques concernant les *E. coli* impliqués dans les cystites simples, catégorie sous-représentée dans les études microbiologiques, car la réalisation d'un ECBU n'est pas recommandée et de ce fait il n'y a ni identification de micro-organisme, ni antibiogramme.

Tableau 10 : Avantages et inconvénients du pivmécillinam en traitement probabiliste dans le cadre de la cystite à risque de complication versus les molécules actuellement recommandées.

FQ : fluoroquinolones, Se : sensibilité, ttt : traitement, vs : versus.

	Mécillinam	Furanes	Céfixime	FQ (ciprofloxacine)
Sensibilité : notre étude	98,9% vs	99,0% vs	92,8% vs	83,5% vs
vs la littérature	pas de données	>98% [8]	99% [88]	75-90% [4,8]
Durée de ttt	7 jours	7 jours	7 jours	5 jours
Effets indésirables	Rares : digestifs, cutanés (éruption maculo-papuleuse)	Rares mais graves (lors de ttt prolongés) : atteinte pulmonaire, hépatique ou hypersensibilité	Digestifs	Digestifs (fréquents)
Impact écologique	Faible	Faible	Important	Important

III - Le mécillinaam dans le traitement de la cystite à BLSE, comme alternative sur documentation bactériologique

Le traitement de la cystite à *E. coli* BLSE est généralement documenté, puisque le résultat de la présence d'une BLSE est dans l'immense majorité des cas, obtenu à 48 heures au moment de l'antibiogramme. Il convient alors, parmi les molécules pour lesquelles un résultat « sensible » est rendu, de privilégier celles pour lesquelles la patiente ne présente pas de contre-indications, celles ayant un faible impact sur le microbiote, efficaces, tout en étant simples d'utilisation.

Actuellement apparaissent des tests rapides, réalisables directement sur les urines et permettant de dépister les souches productrices de BLSE. Dans ce contexte, disposer de données de sensibilité ciblées sur ces souches productrices de BLSE pourra permettre de proposer un traitement probabiliste adapté devant un dépistage BLSE positif dans les urines au laboratoire.

Le pivmécillinaam avec son faible impact écologique présente une intéressante alternative aux thérapeutiques disponibles pour le traitement des cystites à entérobactéries productrices de BLSE. Il semble posséder une relative stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse par les β -lactamases [61] et notamment les BLSE de type CTX-M [55,63] dont la prévalence dans les IU communautaires augmente.

Des taux de sensibilité de respectivement 91% et 90% avaient été trouvés dans des études suédoise et française, portant sur des collections de *E. coli* producteurs de BLSE [56,63]. En nous intéressant ici spécifiquement à des *E. coli* producteurs de BLSE isolés d'IU, nous confirmons cette bonne activité *in vitro* sur les souches, puisque nous observons une sensibilité de 85%.

Cependant, en comparaison, nous observons que les souches productrices de BLSE sont moins fréquemment sensibles au mécillinaam qu'à deux autres antibiotiques à faible impact sur le microbiote, les furanes et la fosfomycine (sensibilité de respectivement 83-94% et 97-99% [55,63,89,90]).

Un certain nombre d'études ont rapporté une bonne activité de la fosfomycine et de la nitrofurantoïne sur les entérobactéries productrices de BLSE impliquées dans les IU, à la fois *in vitro* [55,63,89,90] et sur le plan biologique ou clinique [91–94]. Elles ont pourtant chacune également des limites :

- la fosfomycine-trométamol : une augmentation de la résistance parmi des souches de *E. coli* producteurs de BLSE a été observée en Espagne : de 4,4% en 2005 à 11,4% en 2009 pour Oteo *et al.* et de 9,4% en 2009 à 14,4% en 2011 pour Rodríguez-Avial *et al.* [95–97]. Cette diminution de sensibilité progressive mais significative est mise en parallèle avec l'augmentation de l'utilisation de cet antibiotique. Une surveillance épidémiologique de l'évolution de cette résistance semble cruciale.

Une autre étude espagnole menée via un modèle *in vitro* sur des souches de *E. coli* producteurs de BLSE suggérait de réévaluer les breakpoints actuels utilisés pour la sensibilité à la fosfomycine dans les IU (≤ 64 mg/L) pour les infections sévères, et de n'utiliser cette molécule que pour traiter des infections à CMI basses ou à densité bactérienne moindre. De plus ils préconisaient l'utilisation de doses très élevées (jusqu'à 24 g/jour) afin de prévenir l'émergence de bactéries résistantes [98].

- la nitrofurantoïne : elle entraîne un certain nombre d'effets indésirables, notamment chez les personnes âgées [99,100] et l'ANSM a publié des restrictions d'utilisation.

Une autre alternative pourrait être la témocilline, carboxypénicilline à spectre étroit active sur les entérobactéries et notamment celles productrices de BLSE, car elle ne serait pas affectée par la production de cette enzyme [101]. La témocilline était jusque là disponible en France en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative pour le traitement des exacerbations pulmonaires à *Burkholderia cepacia* chez des patients atteints de mucoviscidose. Elle a reçu récemment une autorisation de mise sur le marché (AMM) par reconnaissance mutuelle avec la Belgique en décembre 2014, dans le cadre du traitement « des infections des voies urinaires à risque de complication (incluant les pyélonéphrites) » dues à des bactéries à Gram négatif sensibles à la témocilline dans le cadre d'une prise en charge hospitalière [102]. Les posologies recommandées sont actuellement celles de l'AMM belge, de nouvelles études seront nécessaires pour trouver le schéma thérapeutique optimal. Dans notre population d'*E. coli* producteurs de BLSE isolés d'IU, la sensibilité à la témocilline s'élevait à 84,5% et était donc quasiment identique à celle du pivmécillinam. Cependant cette molécule s'utilise par voie IV. De plus, elle est considérée comme un antibiotique critique par l'ANSM, classée dans les antibiotiques de dernier recours [103]. Dans ce cadre, son utilisation semble plus pertinente dans les infections systémiques, dont la PNA, que dans la cystite à BLSE.

La relative sensibilité au pivmécillinam retrouvée *in vitro* sur les souches productrices de BLSE doit être pondérée par son efficacité clinique qui est peu évaluée dans les études [60]. L'efficacité clinique et microbiologique du pivmécillinam a été étudiée en 2013 dans une étude prospective de Jansåker *et al.* dans le cadre d'IU à entérobactéries productrices de BLSE (*E. coli* et *K. pneumoniae*). Ils ont inclus 39 patients qui ont reçu du pivmécillinam à la dose de 200 mg ou 400 mg trois fois par jour. Toutes les souches apparaissaient sensibles *in vitro* mais les efficacités bactériologique et clinique observées étaient respectivement de 79% et 84%. Ils n'ont pas décelé de différence d'efficacité entre les deux schémas thérapeutiques et deux patients pour qui le pivmécillinam en monothérapie avait échoué ont été traités avec succès par du pivmécillinam associé à de l'amoxicilline-acide clavulanique [104].

Parallèlement, Søråas *et al.* ont observé lors d'une étude cas-témoin réalisée en Norvège, un taux significativement plus élevé d'échec du traitement par pivmécillinam chez les patients ayant une IU communautaire à *E. coli* producteur de BLSE par rapport aux souches non productrices de BLSE, même pour des souches sensibles *in vitro* (CMI \leq 8mg/L CA-SFM 2013) [105]. Ces échecs pouvaient être associés au statut BLSE des souches, à l'effet inoculum, mais également à une posologie insuffisante du mécillinam, et de ce fait sa concentration urinaire (la dose administrée étant alors de 200 mg deux fois par jour). Les souches du groupe BLSE présentaient des CMI moyennes au mécillinam supérieures aux souches non productrices, et le doublement de CMI était associé à un risque d'échec thérapeutique deux fois plus important.

Ainsi des essais cliniques complémentaires sur l'utilisation du pivmécillinam dans les IU communautaires à *E. coli* producteurs de BLSE, avec une étude de la posologie optimale, de l'évolution clinique de ces patients, et sur l'éventuel intérêt de combiner un traitement inhibiteur de β -lactamase, sont nécessaires [106].

Tableau 11 : Comparaison du mécillinaam aux autres thérapeutiques utilisées lors de cystites documentées à entérobactéries productrices de BLSE.

Vs : *versus*, MEC : mécillinaam, FQ : fluoroquinolones, cipro : ciprofloxacine, TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, Fos : fosfomycine, Fur : furanes, EI : effets indésirables, NC : non évalué.

	MEC	Fos	Fur	TMP-SMX	AMC	FQ (cipro)	Témo
Sensibilité : notre étude vs littérature	85,8% <i>vs</i> 70-90 % [62,63,107]	95,3% <i>vs</i> 97-99% [55,63,89,90]	96,2% <i>vs</i> 83-94% [55,63,89,90]	34,9% <i>vs</i> 35-40% [8]	NC <i>vs</i> 40% [63]	32,1% <i>vs</i> 40% [8]	84,0% <i>vs</i> 84-99%, variable selon le breakpoint choisi [63,90]
Etudes cliniques	Néant	Pullucku <i>et al.</i> ; Neuner <i>et al.</i> ; Rodríguez-Baño <i>et al.</i> [91–93]	Oteo <i>et al.</i> [95]	Néant	Rodriguez- Baño <i>et al.</i> [93]	Rodriguez- Baño <i>et al.</i> [93]	Balakrishnan <i>et al.</i> Franckard <i>et al.</i> [101,108]
Inconvénients	Absence d'études cliniques	Augmentation de la résistance avec l'augmentation de l'utilisation	Effets indésirables rares mais graves: atteinte pulmonaire, hépatique	Faible sensibilité Absence d'études cliniques	Générateur de résistance	Résistance	Peu d'études ATU Voie IV Antibiotique de dernier recours
Impact écologique	Faible	Faible	Faible	Important	Important (antibiotique critique selon l'ANSM)	Important (antibiotique critique selon l'ANSM)	Intermédiaire (antibiotique critique selon l'ANSM)

CONCLUSION

En conclusion, ce travail de thèse a permis de confirmer le très faible taux de résistance (<5%) de *E. coli* au pivmécillinam dans les cystites communautaires prélevées entre 2012 et 2015 sur un hôpital d'Ile-de-France.

Ce taux de résistance était :

- largement inférieur à 20% dans le cadre des cystites simples,
- inférieur à 10% pour les cystites à risque de complication.

Dans la cystite à risque de complication, ces données satisfaisantes sont nouvelles et méritent d'être complétées. En effet, le traitement probabiliste de la cystite à risque de complication repose actuellement en première intention sur les furanes, et en deuxième intention sur le céfixime ou les fluoroquinolones. Une intégration du pivmécillinam dans cette indication, permettrait de limiter l'usage de ces deux antibiotiques critiques. Cependant, des études complémentaires sur un nombre d'isolats plus important sont nécessaires, ainsi que si possible des données cliniques pour définir plus précisément la relation entre la sensibilité *in vitro* et le devenir clinique de l'infection, et le schéma thérapeutique optimal (posologie et durée).

Nous avons constaté que le taux de résistance global dans les IU était relativement stable quel que soit le cadre nosologique pour la fosfomycine, le mécillinam ou les furanes (<5%). En revanche il variait de façon nette pour les quinolones, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les C3G. Ceci est un argument fort pour poursuivre les études de sensibilité aux antibiotiques, stratifiées selon les contextes cliniques.

Enfin le pivmécillinam, les furanes et la fosfomycine sont des molécules de choix pour le traitement de la cystite à *E. coli* producteur de BLSE, bien plus fréquemment actives en présence d'une BLSE que les fluoroquinolones, le cotrimoxazole ou l'amoxicilline-acide clavulanique et avec un impact moindre sur le microbiote. Même si le pivmécillinam est moins épargné que la fosfomycine ou les furanes en présence d'une BLSE, ces données sont un argument fort pour que les laboratoires intègrent le pivmécillinam dans leurs antibiogrammes (en disques ou en milieu liquide), ce qui est encore loin d'être systématique. Ceci permettrait d'élargir les possibilités thérapeutiques pour le clinicien, de diversifier les prescriptions devant une cystite à *E. coli* BLSE, et d'éviter la dérive d'une prescription massive de fosfomycine-trométamol, avec un risque d'apparition de résistance, comme en Espagne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:283–94. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.12.012.
- [2] Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, Turton J, Fagan EJ, James D, *et al.* Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:735–43. doi:10.1093/jac/dkh424.
- [3] Masterton R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;47 Suppl 1:S21–31. doi:10.1086/590063.
- [4] Nicolle L. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:349–60.
- [5] Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, *et al.* CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165–74. doi:10.1093/jac/dkl483.
- [6] Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomycin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2015. doi:10.1016/j.cmi.2015.05.022.
- [7] HAS - Commission de la transparence. SELEXID (pivmécillinam) - Avis. 2013.
- [8] SPILF - Mise au point - Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte 2014. http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf (accessed June 5, 2015).
- [9] Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Le Corre A. Epidémiologie des infections urinaires communautaires de l'adulte en France., Springer; 2007, p. 1–20.
- [10] Mariani-Kurkdjian P. Physiopathologie des infections urinaires. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2004;7:167–72.
- [11] AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Médecine Mal Infect* 2008;38 Suppl 3:S203–252.
- [12] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–156.
- [13] Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2001;7:173–8.
- [14] European Society for Clinical Microbiology and, Société Française de Microbiologie. *European Manual of Clinical Microbiology*, 1st edition. 2012.
- [15] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>. n.d.
- [16] Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. *Recommandations 2015*. Version 1.0, 2015. <http://www.sfm-microbiologie.org> 2015.
- [17] Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:269–84. doi:10.1038/nrmicro3432.
- [18] Hackel MA, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach DJ, Hoban DJ. Resistance rates of intra-abdominal isolates from intensive care units and non-intensive care units in the United States: the study for monitoring antimicrobial resistance trends 2010–2012. *Surg Infect* 2015;16:298–304. doi:10.1089/sur.2014.060.
- [19] Lob SH, Kazmierczak KM, Badal RE, Hackel MA, Bouchillon SK, Biedenbach DJ, *et al.* Trends in susceptibility of *Escherichia coli* from intra-abdominal infections to ertapenem and comparators in the United States according to data from the SMART Program, 2009 to 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3606–10. doi:10.1128/AAC.05186-14.
- [20] Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine Mal Infect* 2012;42:66–75. doi:10.1016/j.medmal.2011.07.005.
- [21] Wagenlehner FME, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38 Suppl:3–10. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.004.

- [22] Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin* 2003;17:303–32. doi:10.1016/S0891-5520(03)00004-7.
- [23] Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, De Genst E, Cools L, Wuhler M, *et al.* Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2005;55:441–55. doi:10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x.
- [24] Hung C-S, Bouckaert J, Hung D, Pinkner J, Widberg C, DeFusco A, *et al.* Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol Microbiol* 2002;44:903–15.
- [25] Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J* 2000;19:2803–12. doi:10.1093/emboj/19.12.2803.
- [26] Thankavel K, Madison B, Ikeda T, Malaviya R, Shah AH, Arumugam PM, *et al.* Localization of a domain in the FimH adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae capable of receptor recognition and use of a domain-specific antibody to confer protection against experimental urinary tract infection. *J Clin Invest* 1997;100:1123–36. doi:10.1172/JCI119623.
- [27] Kostakioti M, Hultgren SJ, Hadjifrangiskou M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence* 2012;3:592–3. doi:10.4161/viru.22364.
- [28] Courvalin P, Leclercq R. *Antibiogramme*. 3ème ed. n.d.
- [29] Philippon A, Arlet G. [*Enterobacteriaceae* and beta-lactams : wild susceptibility patterns]. *Pathol Biol (Paris)* 2012;60:112–26. doi:10.1016/j.patbio.2011.12.002.
- [30] Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289:321–31.
- [31] Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211–33.
- [32] Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969–76. doi:10.1128/AAC.01009-09.
- [33] Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933–951, table of contents. doi:10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
- [34] Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis* 1988;10:677–8.
- [35] Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159–66. doi:10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
- [36] D’Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol IJMM* 2013;303:305–17. doi:10.1016/j.ijmm.2013.02.008.
- [37] Caillon J, Gueudet T, Mérens A. Enquête Transville 2012 ONERBA, Communication orale. RICAI 2013 n.d.
- [38] Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;52:e103–120. doi:10.1093/cid/ciq257.
- [39] Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:1–6.
- [40] Tybring L, Melchior NH. Mecillinam (FL 1060), a β -amidinopenicillanic acid derivative: bactericidal action and synergy *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1975;8:271–6. doi:10.1128/AAC.8.3.271.
- [41] Neu HC. Mecillinam, a novel penicillanic acid derivative with unusual activity against Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:793–9.
- [42] Lund F, Tybring L. 6-amidinopenicillanic acids -- a new group of antibiotics. *Nature New Biol* 1972;236:135–7.
- [43] Eriksson A, Giske CG, Ternhag A. The relative importance of *Staphylococcus saprophyticus* as a urinary tract pathogen: distribution of bacteria among urinary samples analysed during 1 year at a major Swedish laboratory. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2013;121:72–8. doi:10.1111/j.1600-0463.2012.02937.x.
- [44] Lo DS, Shieh HH, Barreira ER, Ragazzi SLB, Gilio AE. High frequency of *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections among female adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2015. doi:10.1097/INF.0000000000000780.

- [45] Hovelius B, Mårdh P-A, Nygaard-Pedersen L, Wathne B. Nalidixic acid and pivmecillinam for treatment of acute lower urinary tract infections. *Scand J Prim Health Care* 1985;3:227–31. doi:10.3109/02813438509013954.
- [46] Burman LG, Ahlmén J, Calmenius C, Ferry S, Johnson B. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infection. Spontaneous remission is rare but pivmecillinam is effective. *Läkartidningen* 1993;90:481–4.
- [47] Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl A:35–9.
- [48] Granlund M, Landgren E, Henning C. Pivmecillinam in treatment of *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections. *Scand J Infect Dis* 1983;15:65–9.
- [49] Mitchard M, Andrews J, Kendall MJ, Wise R. Mecillinam serum levels following intravenous injection: a comparison with pivmecillinam. *J Antimicrob Chemother* 1977;3 Suppl B:83–8.
- [50] Kern MB, Frimodt-Møller N, Espersen F. Urinary concentrations and urine *ex vivo* effect of mecillinam and sulphamethizole. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:54–61. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00737.x.
- [51] Richmond MH. In vitro studies with mecillinam on *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1977;3 Suppl B:29–39.
- [52] Marre R, Schulz E. In vitro activity of mecillinam and amoxicillin/clavulanic acid against strains of *Escherichia coli* producing TEM-1, Oxa-1 and chromosomal beta-lactamases. *Arzneimittelforschung* 1988;38:863–5.
- [53] Sirot D, Chanal C, Henquell C, Labia R, Sirot J, Cluzel R. Clinical isolates of *Escherichia coli* producing multiple TEM mutants resistant to beta-lactamase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:1117–26.
- [54] Caniça MM, Barthélémy M, Gilly L, Labia R, Krishnamoorthy R, Paul G. Properties of IRT-14 (TEM-45), a newly characterized mutant of TEM-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:374–8.
- [55] Titelman E, Iversen A, Kahlmeter G, Giske CG. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *APMIS* 2011;119:853–63. doi:10.1111/j.1600-0463.2011.02766.x.
- [56] Tärnberg M, Ostholm-Balkhed A, Monstein H-J, Hällgren A, Hanberger H, Nilsson LE. *In vitro* activity of beta-lactam antibiotics against CTX-M-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2011;30:981–7. doi:10.1007/s10096-011-1183-4.
- [57] Wootton M, Walsh TR, Macfarlane L, Howe RA. Activity of mecillinam against *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:79–81. doi:10.1093/jac/dkp404.
- [58] Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez M-J, Torrico M, González N, *et al.* Urine bactericidal activity against *Escherichia coli* isolates exhibiting different resistance phenotypes/genotypes in an *in vitro* pharmacodynamic model simulating urine concentrations obtained after oral administration of a 400-milligram single dose of cefditoren-pivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1184–6. doi:10.1128/AAC.01247-07.
- [59] Brenwald NP, Andrews J, Fraise AP. Activity of mecillinam against AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:223–4. doi:10.1093/jac/dkl198.
- [60] Thomas K, Weinbren MJ, Warner M, Woodford N, Livermore D. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:367–8. doi:10.1093/jac/dki451.
- [61] Sougakoff W, Jarlier V. Comparative potency of mecillinam and other beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing different beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl 1:9–14; discussion 63–65.
- [62] Brieu N, Garnotel E, Jan D, Samson T, Vedy S, Galliu J. Sensibilité au mécilinam (Sélexid) des souches d'*Escherichia coli* isolées dans le réseau REUSSIR en 2010. Poster RICA 2013. n.d.
- [63] Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Chollet P, Talon D, Plésiat P, *et al.* Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine Mal Infect* 2013;43:62–6. doi:10.1016/j.medmal.2013.01.006.
- [64] Sullivan A, Edlund C, Svenungsson B, Emtestam L, Nord CE. Effect of perorally administered pivmecillinam on the normal oropharyngeal, intestinal and skin microflora. *J Chemother Florence Italy* 2001;13:299–308. doi:10.1179/joc.2001.13.3.299.
- [65] Baines SD, O'Connor R, Huscroft G, Saxton K, Freeman J, Wilcox MH. Mecillinam: a low-risk antimicrobial agent for induction of *Clostridium difficile* infection in an *in vitro* human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:838–9. doi:10.1093/jac/dkp017.

- [66] Sullivan Å, Fianu-Jonasson A, Landgren B-M, Nord CE. Ecological Effects of Perorally Administered Pivmecillinam on the normal vaginal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:170–5. doi:10.1128/AAC.49.1.170-175.2005.
- [67] Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:1–7. doi:10.1093/jac/46.suppl_1.1.
- [68] Menday AP. Symptomatic vaginal candidiasis after pivmecillinam and norfloxacin treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:297–300.
- [69] Parent J. Evolution des profils de résistance bactérienne dans les infections urinaires communautaires et implications thérapeutiques. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en médecine. Paris Est - Créteil, 2014.
- [70] Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2013. <http://www.sfm-microbiologie.org> 2013.
- [71] De Mouy, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N, *et al.* Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011, RICAI: 2012.
- [72] Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2015. doi:10.1111/nyas.12830.
- [73] Naber KG. Survey on antibiotic usage in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:49–52. doi:10.1093/jac/46.suppl_1.49.
- [74] Monsen TJ, Holm SE, Ferry BM, Ferry SA. Mecillinam resistance and outcome of pivmecillinam treatment in uncomplicated lower urinary tract infection in women. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2014;122:317–23.
- [75] Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007;25:49–57. doi:10.1080/02813430601183074.
- [76] Wallmark G, Arremark I, Telander B. *Staphylococcus saprophyticus*: a frequent cause of acute urinary tract infection among female outpatients. *J Infect Dis* 1978;138:791–7.
- [77] Nicolle LE. Pivmecillinam for the treatment of acute uncomplicated urinary infection. *Int J Clin Pract* 1999;53:612–7.
- [78] Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22 Suppl 2:73–8.
- [79] Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2011;18:189–92. doi:10.1089/mdr.2011.0161.
- [80] Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, *et al.* The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407–13. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012.
- [81] Mazzulli T, Skulnick M, Small G, Marshall W, Hoban DJ, Zhanel GG, *et al.* Susceptibility of community Gram-negative urinary tract isolates to mecillinam and other oral agents. *Can J Infect Dis* 2001;12:289–92.
- [82] Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GKM, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, *et al.* A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1089–92. doi:10.1128/AAC.44.4.1089-1092.2000.
- [83] Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, *et al.* Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis* 2014;14:137. doi:10.1186/1471-2334-14-137.
- [84] Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164–75. doi:10.1016/j.eururo.2008.05.010.
- [85] Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2011. <http://www.sfm-microbiologie.org> 2011.
- [86] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility

testing. 17th Informational supplement. Wayne, PA 2007.

- [87] Van Elslande H., Choplin J., Etienne M., Cormier Y., Pestel-Caron M., Caron F. Antibiothérapie probabiliste des pyélonéphrites aiguës (PNA) hospitalisées en infectiologie: état des résistances et facteurs prédictifs. Poster. Journées Nationales d'Infectiologie 2013.
- [88] García-Rodríguez JA, Muñoz Bellido JL. Oral cephalosporins in uncomplicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2000;6 Suppl 3:73–5.
- [89] Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4006–8. doi:10.1128/AAC.01760-09.
- [90] Hansen DS, Schumacher H, Hansen F, Stegger M, Hertz FB, Schønning K, *et al.* Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in Danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, β -lactamase distribution, phylogroups, and co-resistance. *Scand J Infect Dis* 2012;44:174–81. doi:10.3109/00365548.2011.632642.
- [91] Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:62–5. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039.
- [92] Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, Duin D van. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744–8. doi:10.1128/AAC.00402-12.
- [93] Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, *et al.* Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897–902. doi:10.1001/archinte.168.17.1897.
- [94] Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:554–6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003.
- [95] Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, *et al.* Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2459–63. doi:10.1093/jac/dkq346.
- [96] Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, *et al.* Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42:1033–8. doi:10.1016/j.ajic.2014.06.013.
- [97] Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011). *Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter* 2013;26:43–6.
- [98] Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos-Martín V, *et al.* Pharmacodynamics of fosfomycin: insights into clinical use for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015. doi:10.1128/AAC.00752-15.
- [99] Madani Y, Mann B. Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group* 2012;21:337–41. doi:10.4104/prj.2012.00059.
- [100] Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980;69:733–8.
- [101] Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, *et al.* Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2628–31. doi:10.1093/jac/dkr317.
- [102] HAS - Commission de la transparence. NEGABAN (témocilline) - Avis 2015.
- [103] ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Caractérisation des antibiotiques considérés comme “critiques” - Rapport d'expertise 2013.
- [104] Jansåker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Knudsen JD. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:769–72. doi:10.1093/jac/dkt404.
- [105] Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jennum PA. High Rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*.

PLoS ONE 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0085889.

[106] Livermore DM, Hope R, Mushtaq S, Warner M. Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008;14 Suppl 1:189–93. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01858.x.

[107] Mérens A, Coyne S, Janvier F, McGill P, Cavallo J-D. Place du mécillinam dans le traitement des infections urinaires. *RICAI* 2008. n.d.

[108] Frankard J, Byl B, Rodriguez-Villalobos H, Mélot C, Vincent J-L, Struelens M, *et al.* Clinical presentation and outcome of multi-resistant *Enterobacter aerogenes* infections: a review of 116 episodes. Supplement 3. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:366–485. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.0902e.x.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Infections urinaires communautaires et résistance aux antibiotiques: quelle place pour le mécillinaam dans la cystite à *Escherichia coli*?

Résumé :

Objet: Détermination de la sensibilité au mécillinaam de *E. coli* impliqué dans les cystites communautaires.

Méthodes: Etude monocentrique menée à partir des ECBU à culture positive à *E. coli* issus d'infections urinaires communautaires (IUC) chez la femme sur l'année 2012 et de mai 2014 à juillet 2015. Catégorisation des épisodes d'IUC à partir des données cliniques et étude de la sensibilité par méthode de diffusion, disques de mécillinaam 10 µg (i2a), et breakpoint recommandé de 8 mg/L pour la catégorisation clinique. Afin d'étudier la sensibilité des *E. coli* BLSE au mécillinaam dans les IU, extension de l'inclusion des souches urinaires jusqu'à collecter 106 isolats. Test simultané pour témocilline, fosfomycine, furanes, ciprofloxacine et cotrimoxazole.

Résultats : Parmi 994 épisodes d'IUC à *E. coli*, dont 4,6% BLSE (<1% dans les cystites), 269 cystites à *E. coli* ont été documentées: 181 simples (CYS) et 88 CYC. La sensibilité au mécillinaam de *E. coli* était de 97% dans les cystites : CYS 97% et CYC 98%. Concernant les 106 *E. coli* BLSE issus d'IU 86% étaient sensibles au mécillinaam, chiffre proche de la témocilline (84%), mais inférieur à ceux de la fosfomycine (95%) et des furanes (96%).

Conclusion : Notre travail confirme le très faible taux de résistance (<5%) de *E. coli* au pivmécillinaam dans les cystites communautaires sur la période 2012-2015 : largement <20% pour les CYS, et <10% pour les CYC, argument pour réfléchir à une éventuelle utilisation future en probabiliste dans cette indication. Et bien que moins actif *in vitro* que la fosfomycine ou les furanes, le mécillinaam est une molécule de choix contre les *E. coli* BLSE issus d'IU.

Mots clés : pivmécillinaam ; infections urinaires communautaires ; sensibilité microbiologique.

Community-acquired urinary tract infections and antimicrobial resistance: which place for mecillinam in cystitis involving *Escherichia coli*?

Abstract :

Object: Determination of susceptibility to mecillinam of *E. coli* involved in community-acquired cystitis, individualizing the complicated cystitis (CYC).

Methods: Monocentric study, about *E. coli* positive urine culture from community-acquired urinary tract infections (UTIc) in women during the year 2012 and from May 2014 to July 2015. We categorized UTIc episodes with clinical data, and susceptibility was determined by diffusion method and 10µg mecillinam discs (i2a), with the recommended breakpoint of 8 mg/L for the clinical categorization.

To study the ESBL-producing *E. coli* susceptibility to mecillinam in UTIc, we extended the urinary strain inclusion criteria until we collect 106 isolates. These isolates were simultaneously tested for temocillin, fosfomycin, nitrofurantoin, ciprofloxacin and cotrimoxazole.

Results: From 994 episodes of *E. coli* UTIc, with 4.6% ESBL (<1% in cystitis), 269 *E. coli* cystitis have been documented: 181 uncomplicated (CYS), 88 CYC. The susceptibility to mecillinam was 97% in cystitis: CYS 97% and CYC 98%. For the 106 ESBL-producing *E. coli*, 86% were susceptible to mecillinam, close to temocillin (84%), but lower than fosfomycin (95%) and nitrofurantoin (96%).

Conclusion: Our work confirms very low rate of *E. coli* resistance to mecillinam in community-acquired cystitis over the period 2012-2015: widely <20% in CYS and <10% in CYC, argument to consider a possible future use as an empiric antibiotic therapy in this indication. Although *in vitro* susceptibility is lower than fosfomycine or nitrofurantoin, the mecillinam is a molecule of choice on UTI involving ESBL-producing *E. coli*.

Keywords: mecillinam, community-acquired urinary tract infection, microbial susceptibility.