



HAL
open science

Place de la témocilline dans le traitement probabiliste des infections urinaires communautaires

Kévin Alexandre

► **To cite this version:**

Kévin Alexandre. Place de la témocilline dans le traitement probabiliste des infections urinaires communautaires. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01592138

HAL Id: dumas-01592138

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01592138>

Submitted on 22 Sep 2017

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année universitaire 2016-2017

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Kévin ALEXANDRE

Né le 01 mars 1985 à Vernon

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2017

**Place de la témocilline dans le traitement probabiliste des
infections urinaires communautaires**

Président du jury : Pr François Caron

Directeur de thèse : Pr François Caron

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU médicale	HCN Bio statistiques et informatique
Mme Bouchra LAMIA	Havre Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR Immunologie
Mr François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>) Détachement	HCN Médecine interne (gériatrie) –
Mr Vincent COMPERE chirurgicale	HCN Anesthésiologie et réanimation
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>) santé	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI techniques de communication	HCN	Informatique médicale et
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET et gériatrie	SJ	Thérapeutique - Médecine interne
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice DUPARC et traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence

Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE pathologiques	HCN	Anatomie et cytologie
Mr Vincent LAUDENBACH chirurgicale	HCN	Anesthésie et réanimation
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale

Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) d'urgence	HCN Réanimation médicale - Médecine
Mr Vincent RICHARD	UFR Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES la reproduction	HCN Biologie du développement et de
Mr Horace ROMAN	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER chirurgicale	HCN Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre VERA l'image	CB Biophysique et traitement de
Mr Eric VERIN	HB Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie – Virologie
------------------------------------	-------------------------------

Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR Immunologie
Mr Joël LADNER santé	HCN Epidémiologie, économie de la
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN Anatomie
Mr David WALLON	HCN Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB économie de la santé	Législation pharmaceutique et

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

<h3>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</h3>

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) (UMR 1079)	Génétique moléculaire humaine
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ - Saint Julien Rouen

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Pr Caron

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse ainsi que d'avoir dirigé celle-ci. Soyez assuré de mon profond respect et de toute mon admiration.

A Madame le Pr Pestel-Caron

Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que pour votre accueil chaleureux lors mon passage dans votre service.

A Monsieur le Dr Etienne

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et surtout merci pour ta bienveillance et ton soutien pendant les longues années de mon internat. C'est avec un grand plaisir que je continuerai à travailler et à apprendre à tes côtés.

A Monsieur le Pr Fantin

Merci de m'avoir initié à la recherche scientifique. Votre finesse d'analyse et la pertinence de vos questionnements seront toujours des exemples pour moi. Trouvez ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Pr Levesque

Merci de m'avoir appris une médecine basée sur le sens clinique plutôt que sur la technicité. Veuillez trouver ici le témoignage de toute mon estime et de mon admiration.

A tous les membres de l'équipe du service de maladies infectieuses et tropicales

Merci pour votre accueil, pour votre travail effectué toujours avec passion. Je suis impatient de continuer à apprendre à vos côtés.

Au service de médecine interne

Nos chemins se séparent. La route fut agréable en votre compagnie.

A tous ceux croisés lors de mon internat

Au G.R.A.M. 2.0

Merci de m'accueillir à temps plein pendant cette année.

A toute l'équipe de VITALE

Merci pour votre implication dans ce travail.

A Mathilde

En mémoire de nos longues heures partagées à préparer API, 0,5 Mc-Farland et autres réjouissances. Je suis bien heureux d'être ton collègue pour les 2 ans à venir (plus bonus !).

A toute ma famille

A ma mère

Ton dévouement et ton humanité sont des exemples. J'espère être un aussi bon soignant que toi.

A mon père

Les valeurs que tu m'as transmises m'accompagnent chaque jour.

A Cloé

Merci pour ton soutien de toujours. Merci de m'avoir supporté ces dernières semaines. Merci pour tout ce que l'on partage. C'est avec un grand bonheur que j'envisage la perspective de tout ce qui nous reste encore à découvrir ensemble.

A Oscar

Si tu lis un jour ceci, ce que je ne te souhaite pas (il y a des auteurs bien plus intéressants), sache que malgré ta petite taille, ton sourire m'a été d'un grand secours.

Table des matières

1. Introduction.....	1
2. Données de la littérature : infections urinaires communautaires et témocilline.....	2
2.1. Infections urinaires communautaires	2
2.1.1. Epidémiologie des infections urinaires : définitions et enjeux	2
2.1.2. Epidémiologie microbienne.....	8
2.1.3. Recommandations actuelles pour le traitement des infections urinaires communautaires	16
2.1.4. Problématiques actuelles et futures	20
2.2. Témocilline	23
2.2.1. Historique de commercialisation	23
2.2.2. Place de la témocilline au sein de la famille des β -lactamines	23
2.2.3. Activité <i>in vitro</i>	26
2.2.4. Propriétés pharmacologiques.....	29
2.2.5. Impact sur le microbiote intestinal et risque d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	31
2.2.6. Activité <i>in vivo</i> de la témocilline	32
2.2.7. Efficacité clinique de la témocilline pour le traitement des infections urinaires.....	33
2.2.8. Débats actuels concernant l'utilisation de la témocilline	35
3. Etude originale	39
3.1. Matériels et méthodes.....	39
3.1.1. Souches bactériennes	39
3.1.2. Détermination de la sensibilité à la témocilline.....	40
3.1.3. Définition de la divergence entre les tests	44
3.1.4. Contrôles qualité	44
3.1.5. Analyses statistiques	44
3.2. Résultats	45
3.2.1. Population	45
3.2.2. Souches bactériennes	45
3.2.3. Taux de sensibilité à la témocilline selon les concentrations critiques	48
3.2.4. Fiabilité des différentes méthodes	48
3.2.5. Facteurs influençant le taux de sensibilité	51
3.2.6. Comparaison aux autres molécules recommandées selon l'entité clinique.....	55
3.2.7. Description des co-résistances	55
4. Discussion	58
5. Conclusion	72
6. Bibliographie	73

Table des tableaux et figures

Tableau 1 : Répartition des espèces bactériennes isolées d'ECBU selon la période et l'entité clinique : cystite simple ou pyélonéphrite aiguë.....	9
Tableau 2 : Répartition des espèces bactériennes responsables de cystite simple selon les pays	10
Tableau 3 : Evolution du taux de résistance (%) à différents antibiotiques des souches de <i>E. coli</i> responsables de cystite simple en France.....	12
Figure 1 : Evolution du pourcentage de souches invasives de <i>E. coli</i> résistantes aux céphalosporines de troisième génération ou aux fluoroquinolones entre 2002 et 2015 en Europe (EARS-net)	15
Tableau 4 : Recommandations pour le traitement probabiliste des infections urinaires dans différents pays selon l'entité clinique	19
Figure 2 : Structure chimique de différentes sous-classes de β -lactamines.....	25
Figure 3 : Structure chimique de la ticarcilline et de la témocilline	25
Tableau 5 : Activité de la témocilline vis-à-vis de bactéries sans mécanisme acquis de résistance selon les données de la littérature.....	27
Tableau 6 : Concentration minimale inhibitrice de la témocilline en fréquence cumulée (%) vis-à-vis d'entérobactéries présentant différents mécanismes de résistance aux β -lactamines	28
Tableau 7 : Diamètres et concentrations critiques de la témocilline selon trois normes en vigueur	42
Figure 4 : Illustration des deux méthodes d'estimation de la sensibilité de la témocilline utilisées en routine et dans l'étude	42
Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et cliniques des 820 patients.....	46
Tableau 9 : Répartition des espèces bactériennes et de la production de β -lactamase à spectre étendu selon la cohorte.....	47
Figure 6 : Distribution de la concentration minimale inhibitrice de la témocilline mesurée par dilution en milieu gélosé sur l'ensemble de la cohorte.....	49
Tableau 10 : Caractéristiques microbiologiques et cliniques des 5 cas à souches résistantes à la témocilline (pour la concentration critique de 8 mg/L)	49
Figure 5 : Distribution en proportion de souches (n=820) de la différence entre la concentration minimale inhibitrice de la témocilline estimée par E-test® et par dilution en milieu gélosé ..	50
Tableau 11 : Taux d'erreur dans la catégorisation de la sensibilité à la témocilline pour 820 souches d'entérobactéries selon la méthode d'analyse et la concentration critique (cC) retenue	50

Tableau 12 : Sensibilité à la témocilline d'après la méthode de référence de 820 entérobactéries responsables d'IU communautaire selon les caractéristiques démographiques et l'entité clinique	52
Tableau 13 : Sensibilité à la témocilline d'après la méthode de référence de 820 entérobactéries responsables d'IU communautaire selon les principales espèces bactériennes isolées, la production de β -lactamase à spectre étendu et les co-résistances.....	52
Tableau 14 : Distribution des concentrations minimales inhibitrices et taux de sensibilité de la témocilline selon les méthodes et les concentrations critiques vis-à-vis des 41 souches productrices de β -lactamase à spectre étendu	54
Tableau 15 : Sensibilité à la témocilline d'après la méthode de référence de 820 entérobactéries responsables d'IU communautaire selon les caractéristiques démographiques et l'entité clinique	56
Tableau 16 : Pourcentage de sensibilité à différents antibiotiques de 820 entérobactéries responsables d'infection urinaire communautaire	57

1. Introduction

Les infections urinaires (IU) communautaires sont très fréquentes, représentant le deuxième motif de prescription d'antibiotiques en France. Ces infections englobent d'une part les cystites – pathologies inconfortables mais foncièrement bénignes – et d'autre part les pyélonéphrites aiguës (PNA) et les IU masculines (prostatites et autres formes cliniques d'IUM) pouvant être très sévères. Les entérobactéries, au premier rang desquelles *Escherichia coli*, sont responsables de la très grande majorité de toutes ces IU. Du fait de leur caractère à la fois commensal et pathogène, les entérobactéries posent le problème majeur de la résistance aux antibiotiques (antibiorésistance), touchant désormais les deux classes thérapeutiques pivots pour le traitement probabiliste des PNA et IUM que sont les céphalosporines de troisième génération (C3G) et les fluoroquinolones (FQ). Dans ce contexte, se pose la question d'alternatives thérapeutiques. Ainsi, plusieurs molécules peu utilisées ou non commercialisées jusqu'alors bénéficient d'un regain d'intérêt à la lumière de l'évolution de l'épidémiologie de l'antibiorésistance, dont la témocilline, antibiotique de la famille des β -lactamines développé voilà 50 ans et n'ayant eu jusqu'à très récemment qu'un usage confidentiel. Toutefois ses propriétés intrinsèques et quelques données cliniques ont ouvert la voie à un usage dans le traitement des IU, à ce jour encore très limité mais qui pourrait devenir bien plus large, y compris en stratégie probabiliste à condition de disposer de données montrant à large échelle la sensibilité des souches actuelles. Aussi, après une revue des données de la littérature, il sera présenté un travail original évaluant la sensibilité à la témocilline de près d'un millier d'entérobactéries communautaires isolées d'IU dûment caractérisées avant de discuter la place que la molécule pourrait trouver désormais dans les recommandations thérapeutiques.

2. Données de la littérature : IU communautaires et témocilline

2.1. IU communautaires

2.1.1. Epidémiologie des IU : définitions et enjeux

Les IU regroupent des entités cliniques hétérogènes pour lesquelles l'épidémiologie et les enjeux en termes de santé publique sont différents. De plus, la définition de ces entités cliniques a évolué au cours du temps et peut connaître des variations selon les pays.

Une distinction est faite entre les infections communautaires et les infections associées aux soins qui regroupent les infections acquises en milieu communautaire mais associées à une manœuvre invasive (typiquement un sondage vésical) et les infections acquises en structure de soins : infections nosocomiales (1). Il ne sera traité ici que des IU communautaires.

Ainsi il est individualisé, selon la dernière mise au point pour le diagnostic et l'antibiothérapie des IU communautaires en France, plusieurs entités cliniques (2).

La première entité concerne les colonisations urinaires ou bactériuries asymptomatiques (BA) qui sont définies par la présence de bactéries dans les urines (sans notion de seuil) en l'absence de signe clinique d'infection.

Leur fréquence et quelques rares indications de traitement, justifient leur présence dans les recommandations françaises bien que les BA ne répondent pas à la définition d'une infection.

La fréquence des BA est variable selon les populations étudiées et augmente avec l'âge. Ainsi, chez la femme sans facteur de risque (FDR), non ménopausée, la prévalence est faible (1 % - 5 %) alors qu'elle peut atteindre 50 % chez les femmes âgées vivant en institution (3).

Cette prévalence élevée dans certaines populations peut engendrer une sur-prescription d'antibiotique ; ainsi 30 % à 56 % des prescriptions d'antibiotique chez les personnes résidant en institution le sont pour une IU présumée (4), alors que seulement 15 % à 50 % des patients recevant une telle antibiothérapie remplissent les réels critères d'IU (5-7). Au-delà des dépenses inutiles cette sur-prescription favorise l'émergence de l'antibiorésistance, et augmente

le risque d'effet indésirable *a fortiori* chez des patients souvent polymédiqués, alors que l'inefficacité et l'effet délétère, du traitement des BA ont été démontrés dans plusieurs études (8–11).

De fait, le développement d'outils cliniques, bactériologiques voire moléculaires permettant de mieux dichotomiser les patients entre colonisation et infection, est un des enjeux importants de cette entité clinique.

La deuxième entité regroupe les différentes formes anatomiques d'IU (cf. infra) au sein desquelles il convient de distinguer d'abord les IU simples des IU à risque de complication. Ces dernières sont des formes d'IU avec au moins un facteur de risque (FDR) pouvant rendre l'infection plus sévère ou plus difficile à traiter, sans que la complication soit nécessairement constituée. Les FDR définissant les IU à risque de complication sont : une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, le sexe masculin, la grossesse, un âge supérieur à 75 ans ou supérieur à 65 ans avec des critères de fragilité, une immunodépression grave, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (2). Cette classification, reconnue au niveau international et retrouvée dans les autorisations de mise sur le marché (AMM), est sujette à controverse (12,13). Notamment par le fait que si le groupe des IU simples peut être considéré comme homogène (cystite et pyélonéphrite de la femme jeune) celui des IU à risque de complication l'est beaucoup moins. Ainsi, un FDR de complication peut être associé à un risque accru de mortalité, de récurrence, ou d'antibiorésistance (14–16). Une classification plus complexe prenant en compte le rôle des différents facteurs de risque a été proposée par la société européenne d'urologie (European Urology Association, EAU) (17).

De plus, la littérature concernant les IU simples est abondante, alors que les travaux concernant les IU à risque de complication sont moins nombreux, incluant des patients au profil différent selon les séries ce qui rend difficile toute généralisation.

Les cystites aiguës sont définies comme l'inflammation de la vessie due à la présence de bactéries pathogènes dans les urines (uropathogènes) engendrant des signes cliniques : brûlures et douleurs à la miction, pollakiurie, ou miction impérieuse, et ceci en l'absence d'argument en faveur d'une atteinte du parenchyme rénal (fièvre, douleurs lombaires). Concernant les cystites simples (CS), l'évolution peut être la guérison spontanée dans 25 % à 50 % des cas (18). Les souches d'uropathogènes responsables de cystites diffèrent de celles responsables de pyélonéphrites notamment en termes de facteurs de virulence, aussi, il ne semble pas exister de continuum entre cystite et PNA. De fait, une proportion extrêmement faible de femmes (<1 %) souffrant de CS non traitée par antibiotique évolue vers la PNA (19–21). Aussi deux stratégies alternatives au traitement immédiat par antibiotique ont été proposées. La première consiste à proposer des antalgiques simples avec une prescription conditionnelle d'antibiotiques, cherchant à ne les instaurer qu'en cas d'échec après 48 h de ce traitement symptomatique ; une telle stratégie a été validée au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, étant acceptée par un tiers des patientes, et permettant de réduire 20 % à 25 % le nombre de prescriptions antibiotiques (22,23). Une seconde attitude consistant à apporter un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), a été évaluée récemment dans deux essais contrôlés contre antibiotique apparaissant non inférieure en termes de délai de résolution des symptômes, sans perte de chance pour le contrôle de l'infection (21,24). Ces stratégies sont pour autant très parcellaires, n'ayant pas été confortées par des grandes séries cliniques. Aussi le référentiel français comme celui de bien d'autres pays persiste à proposer un traitement antibiotique systématique devant un tableau de CS, avec pour objectif principal de réduire la durée des symptômes (18). L'enjeu majeur des cystites (CS, et cystites à risque de complication) réside dans leur extrême fréquence. Ainsi un tiers des femmes de moins de 25 ans, et plus de la moitié des femmes au cours de leur vie, auront au moins un épisode de cystite nécessitant la prescription d'antibiotique (25,26). En France, 600 000 consultations par an en médecine de ville, soit environ 3 % à 4 % des motifs

de la femme adulte, le sont pour suspicion de CS. Les cystites à risque de complication sont trois fois moins fréquentes que les CS (27,28). Ces infections bénignes ont néanmoins un impact sur la qualité de vie (29), et sur la productivité avec une diminution des activités quotidiennes pendant 3 jours, un absentéisme moyen d'un jour (30), entraînant ainsi d'importants coûts directs et indirects estimés à environ 2,8 milliards de dollars aux Etats-Unis d'Amérique en 2014 (31). A ces coût économiques, il faut ajouter l'impact écologique que représente le volume de prescription d'antibiotique pour cette infection. Cependant cet impact est très variable selon les molécules utilisées ; il est réputé faible à négligeable pour la fosfomycine-trométamol, le pivmécillinam, et la nitrofurantoïne et *a contrario* très élevé pour les FQ et les céphalosporines orales ; il apparait aussi conséquent pour le cotrimoxazole et le triméthoprime (12). Or en France et malgré les recommandations d'utiliser en première intention la fosfomycine-trométamol dans le traitement des CS, les FQ et les sulfamides gardent une place importante, évaluée jusqu'à deux tiers de ces prescriptions dans une série récente (32).

Les cystites récidivantes ont une définition arbitraire. En France, comme dans d'autres pays (33), il a été retenu la survenue d'au moins 4 épisodes de cystite aiguë sur une période de 12 mois. Là aussi, il est important de distinguer les formes simples des formes à risque de complication. Les premières correspondent au pic d'incidence de la CS au moment de l'entrée des jeunes femmes dans la vie sexuelle. Ainsi après un premier épisode, 30 à 50 % des femmes récidiveront dans l'année, avec en moyenne 2 à 3 épisodes (30,34). Leur prise en charge ne diffère que peu de la prise en charge des CS, hormis la mise en place de règles hygiéno-diététiques (miction post-coïtale, apport hydrique suffisant, régularisation du transit, arrêt de l'utilisation de spermicide) dont l'efficacité n'a cependant jamais été scientifiquement prouvée (35,36). Les secondes rendent compte de pathologies sous-jacentes, comme une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (37,38), une modification de l'immunité

innée (39), de changements hormonaux et du microbiote vaginal (40), complexifiant leur prise en charge. Des avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie des IU récidivantes ont été réalisées, comme la mise en évidence de communautés bactériennes intracellulaires pouvant rester quiescentes dans l'épithélium vésical et être à l'origine de récurrences (41–45). Il a été retrouvé qu'entre un tiers et trois quarts des récurrences de cystite étaient dues à la même souche de *E. coli* ayant causé l'épisode initial (46–48). Les antibiotiques disponibles étant inefficaces sur les populations bactériennes intracellulaires (49,50), des alternatives aux traitements antibiotiques prophylactiques ont été proposées, comme l'approche vaccinale avec un premier essai de phase 1 récemment publié (51), ou la colonisation volontaire de la vessie par une souche de *E. coli* dépourvue de facteur de virulence (52). Ainsi, la recherche portant sur la compréhension de la physiopathologie des IU récidivantes et le développement d'approches non antibiotiques pourraient permettre de réduire l'exposition de ces patients aux antibiotiques.

Les PNA sont définies comme l'infection du parenchyme rénal se traduisant par des signes cliniques, parfois inconstants : signes de cystite, fièvre, frissons, douleur lombaire spontanée ou provoquée, signes digestifs. Si les PNA simples ont une incidence 15 à 25 fois plus faible que celles des CS, elles restent une pathologie fréquente en médecine de ville avec un taux d'incidence de 154 pour 100 000 patientes-année d'après une étude française sur la période 2012-2013 (27). Après un premier pic d'incidence entre 15 et 35 ans correspondant à des PNA simples survient un deuxième pic après 80 ans, entrant dans le cadre nosologique des PNA à risque de complication (53,54). La prise en charge des PNA simple est majoritairement ambulatoire, seulement un cinquième des cas étant hospitalisé (53,54). Inversement, il est considéré qu'au moins la moitié des PNA à risque de complication nécessite une hospitalisation (55). Le taux de mortalité chez les patientes hospitalisées pour PNA est faible, de 1 % à 6 % selon les études, mais certains FDR de complication, comme l'âge, ont également été identifiés

comme des FDR de mortalité (56–59). Les autres FDR de mortalité sont la présence d'un choc septique, et l'antibiothérapie inadaptée en cas de forme sévère (56,60). Ainsi une des problématiques importantes concernant la prise en charge des PNA est de connaître précisément l'épidémiologie de l'antibiorésistance et les facteurs de risques associés à celle-ci, afin de définir au mieux la stratégie de traitement probabiliste. Une telle stratégie doit à la fois chercher à utiliser la molécule au spectre le plus étroit, afin de limiter l'émergence de l'antibiorésistance (61–63), tout en couvrant l'essentiel des germes potentiellement en cause (au moins 90 % pour les formes sévères) (57,64).

Les IUM sont définies comme des IU bactériennes symptomatiques survenant chez l'homme adulte et englobent des formes cliniques hétérogènes (de la cystite pauci-symptomatique au choc septique secondaire à une prostatite) qui ont été individualisées dans les dernières recommandations françaises (65). Leur incidence est 5 à 10 fois inférieure à celle observée chez la femme (28,53,54,66), mais augmente à partir de 35 ans pour atteindre une incidence maximale vers 80 ans, proche de celle observée chez la femme, en lien avec la grande fréquence des pathologies prostatiques à cet âge (28,53,66,67). Il a été retrouvé un taux de mortalité 30 % supérieur à celui des femmes chez les hommes hospitalisés pour IUM, dans une étude épidémiologique incluant environ 20 % de la population des Etats-Unis d'Amérique (68). Les enjeux de cette entité clinique sont de lever les nombreuses incertitudes demeurant quant à la durée optimale de traitement, à la définition précise des entités cliniques multiples (cystite, prostatite, pyélonéphrite, orchite) et à leur prise en charge spécifique (69). De plus, du fait d'une pénétration particulière dans le compartiment prostatique, de nombreux antibiotiques, dont certains actifs sur les bactéries multi-résistantes, sont d'utilisation sous optimale réduisant ainsi l'arsenal thérapeutique chez l'homme (70).

2.1.2. Epidémiologie microbienne

Les IU communautaires sont en grande majorité des infections bactériennes. L'étiologie fongique est rare (<1 %) et souvent associée à la présence d'une sonde urinaire à demeure (66).

Les IU d'origine virale sont exceptionnelles et seulement décrites dans des populations particulières (infection à BK-virus chez le transplanté rénal, cystite hémorragique à adénovirus en néonatalogie ou chez le transplanté de cellules souches hématopoïétiques) (71–73).

Il est observé une stabilité temporelle et spatiale de la répartition des espèces bactériennes responsables d'IU. Les entérobactéries et tout particulièrement *E. coli* sont responsables de 80 % à 90 % des IU quelle que soit la période ou la zone géographique étudiée, comme synthétisé dans les tableaux 1 et 2 (56,74–79).

Néanmoins, il existe des différences selon des critères démographiques et les entités cliniques. Ainsi, *E. coli* est responsable d'une proportion moindre d'IU en cas de forme compliquée au profit des autres entérobactéries (telles que *Klebsiella spp.* et *Citrobacter spp.*), des bacilles à Gram négatif non fermentants (tels que *Pseudomonas aeruginosa*) et des cocci à Gram positif (tels que *Enterococcus spp.* et *Staphylococcus spp.*) (53,66,80,81). De plus, *Staphylococcus saprophyticus* est au deuxième rang des bactéries isolées au cours des CS, particulièrement dans la tranche d'âge 15-30 ans, alors que cette espèce est très rarement isolée chez la femme ménopausée, au cours des PNA, ou lors des IUM (74,75,82).

Tableau 1 : Répartition des espèces bactériennes isolées d'ECBU selon la période et l'entité clinique : cystite simple (CS) ou pyélonéphrite aiguë (PNA) (56,74)

Répartition par espèce (%)	1991-1995		1996-2005		2006-2015	
	CS	PNA	CS	PNA	CS	PNA
<i>Escherichia coli</i>	78	87	80	86	82	83
<i>Klebsiella spp.</i>	3	3	3	5	3	9
<i>Proteus mirabilis</i>	4	4	4	5	0	3
<i>Enterobacter spp.</i>	–	1	–	2	–	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	1	–	<1	–	1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	–	9	–	8	–
<i>Enterococcus spp.</i>	2	2	1	1	5	2

Tableau 2 : Répartition des espèces bactériennes responsables de cystite simple selon les pays (75–79)

Répartition par espèce (%)	Allemagne	Brésil	Corée du Sud	Espagne	Etats-Unis d'Amérique	France	Iran	Italie	Russie	Thaïlande
<i>Escherichia coli</i>	77	74	82	79	81	84	75	73	73	78
<i>Klebsiella spp.</i>	3	6	4	2	2	1	11	6	2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	5	4	3	4	3	3	1	3	2	3
<i>Enterobacter spp.</i>	–	–	3	–	2	–	1	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3	4	5	5	5	4	6	–	4	11
<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	3	–	1	–	1	–	–	2

A cette stabilité de la répartition des espèces s'oppose une dynamique de majoration de l'antibiorésistance mais dont l'ampleur n'est pas simple à cerner. En effet, les réseaux de surveillance de l'antibiorésistance regroupés en France au sein de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) et en Europe au sein de l'European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS) souffrent de multiples biais de recrutement concernant les IU. De fait que l'ECBU ne soit pas recommandé pour la prise en charge des CS, il existe une surreprésentation de souches responsables d'IU à risque de complication, récidivante ou en échec thérapeutique et donc issues de malades sujets à une surexposition antibiotique préalable et à un risque plus important d'antibiorésistance (83,84). Par ailleurs, en l'absence le plus souvent de données cliniques fiables, ces souchiers ne permettent pas de décrire l'épidémiologie selon l'entité clinique, et mêlent souches d'acquisition communautaire et associées aux soins. Néanmoins, quelques études se sont focalisées sur une entité clinique bien définie. Concernant les CS, le tableau 3 synthétise les taux de résistances de *E. coli* à différents antibiotiques issus d'études réalisées en France sur plus de 30 ans (27,75,85–87). Ainsi, il est observé dans cette population une résistance importante à l'amoxicilline autour de 35 % à 40 %, variable à l'association amoxicilline-acide clavulanique (AMC) selon les séries, très faible à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne, ainsi qu'une augmentation lente du taux de résistance aux FQ (restant proche de 5 %) et une faible prévalence des souches productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) (<2 %). Une telle évolution est également retrouvée au niveau international, avec néanmoins des taux de résistance à l'AMC et aux FQ plus importants dans les pays du sud de l'Europe et en Amérique latine (pays marqués par une forte consommation d'antibiotiques en population générale) (75,88–90).

Tableau 3 : Evolution du taux de résistance (%) à différents antibiotiques des souches de *E. coli* responsables de cystite simple en France (27,75,85–87)

	1987	1992	1995	1997	2005	2007	2010	2012
Amoxicilline	30	34	37	51	39	41	37	38
AMC	9	7	28	37	9	24	9	9
C3G	ND	<1	<1	0,2	1	2	1	2
Production de BLSE	ND	ND	0	0,2	ND	1,3	0	1,6
Cotrimoxazole	12	12	10	22	12	14	13	17
Nitrofurantoïne	ND	ND	ND	ND	3	3	0	0
Fosfomycine	ND	3	2	1	1	1	1	0
Fluoroquinolones	2	1	2	2	2	6	3	5

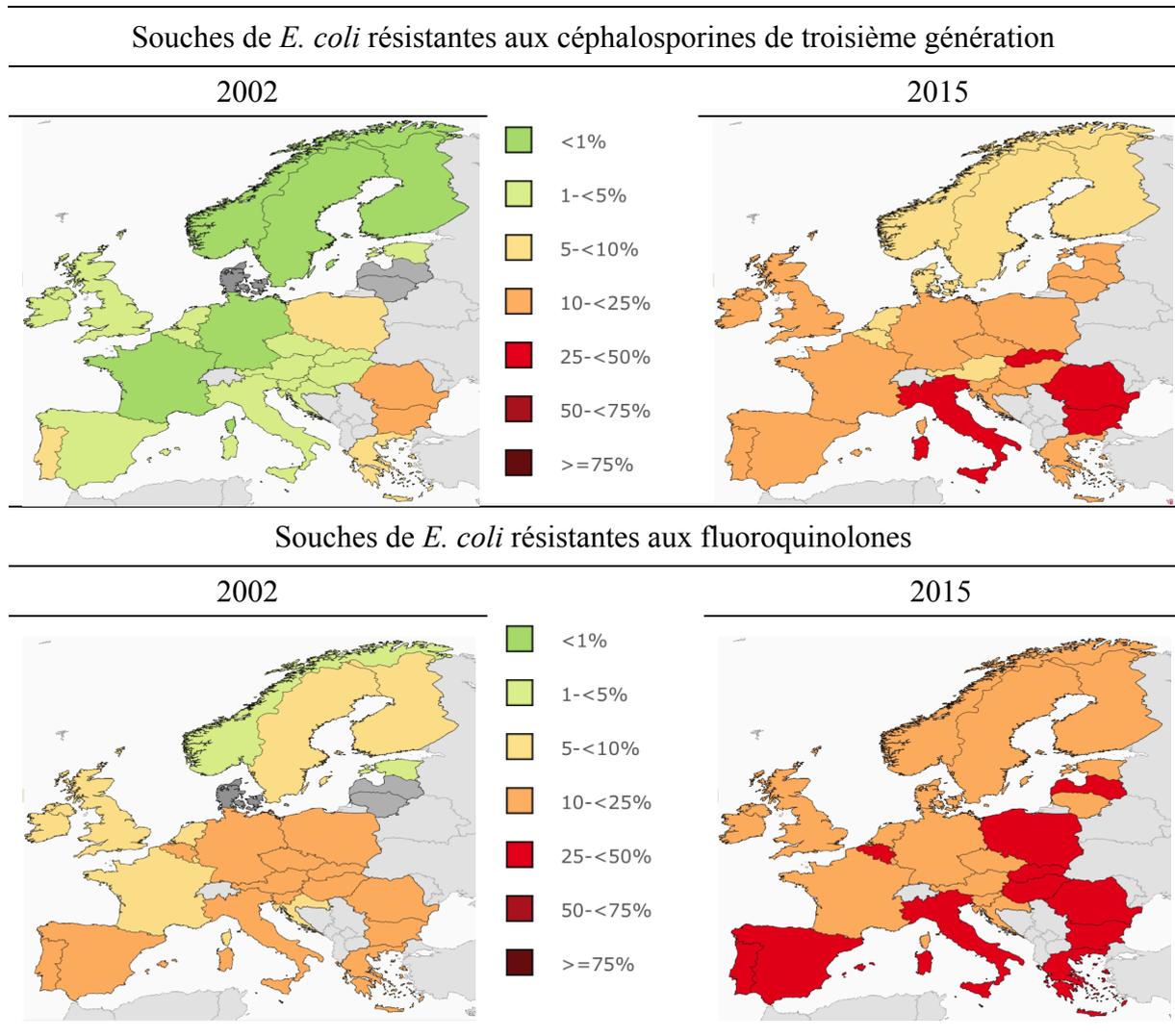
AMC : amoxicilline-acide clavulanique ; C3G : céphalosporine de troisième génération ; BLSE : β -lactamase à spectre étendu ; ND : donnée non disponible

Concernant les PNA, le nombre d'études évaluant spécifiquement la prévalence de l'antibiorésistance est beaucoup plus faible. Talan *et al.* ont réalisé deux études incluant de façon prospective des patients consultant dans le service des urgences aux Etats-Unis d'Amérique pour des symptômes compatibles avec une PNA sur deux périodes différentes à dix ans d'intervalle (2000-2004 et 2013-2014) et selon la même méthodologie (80,81). Les auteurs ont observé une augmentation du taux de résistance aux C3G et aux FQ entre les deux périodes : <1 % contre 7 % pour les C3G, 3 % contre 12 % pour les FQ. De plus, sur la période 2013-2014, 6 % des souches de *E. coli* étaient productrices de BLSE, alors qu'aucune ne l'était sur la période 2000-2004. Enfin il a été montré sur la période 2013-2014 une plus grande résistance des souches de *E. coli* responsables de PNA à risque de complication comparativement à celles responsables de PNA simple et ceci tant vis-à-vis des C3G (16 % vs 3 %) notamment par production de BLSE (12 % vs 3 %) que vis-à-vis des FQ (20 % vs 6 %). En France, des résultats équivalents ont été retrouvés dans une étude rétrospective monocentrique analysant les taux de résistance de 129 souches de *E. coli* responsables de PNA chez des femmes hospitalisées sur la période 2010-2012. Vis-à-vis des C3G la résistance globale était de 6 % et non significativement influencée par la présence de FDR de complication. Vis-à-vis des FQ, la résistance globale était de 15 %, mais très variable et linéairement corrélée au nombre de facteurs de risque de complication, de 6 % pour les PNA simples à 25 % pour les PNA cumulant 3 FDR de complication (91).

En France, les données de l'ONERBA concernant les souches de *E. coli* isolées d'ECBU et souffrant des biais discutés plus haut, montraient en 2015, des taux de résistance autour de 5 % pour les C3G, et d'environ 15 % pour les FQ. Le pourcentage de souches de *E. coli* productrices de BLSE était de 3,3 % en 2013 (92,93). Afin de rendre compte de la prévalence de l'antibiorésistance au sein des IU parenchymateuses communautaires (PNA et IUM), il peut être analysé les souches de *E. coli* responsables de bactériémies communautaires, dont l'origine n'est cependant pas exclusivement urinaire. Ainsi, les données de l'ONERBA concernant ces souches indiquent des taux de résistance encore plus inquiétants avec en 2015, 10 % de résistance aux C3G et 18 % aux FQ. Enfin, les données de l'EARSS, non centrées sur les IU puisqu'elles englobent l'ensemble des souches de *E. coli* responsables d'infections invasives (bactériémies et méningites, communautaires ou nosocomiales), permettent néanmoins d'évaluer l'évolution de l'antibiorésistance chez cette espèce au niveau européen. La figure 1 illustre cette évolution entre 2002 et 2015 pour les C3G et les FQ. Ainsi, il est observé une augmentation du taux de résistance avec un gradient nord-sud à ces deux classes d'antibiotiques.

Au total, les recommandations pour la prise en charge et le traitement des IU doivent intégrer, d'une part la diversité des formes cliniques dont il persiste pour certaines de nombreuses inconnues, et d'autre part l'évolution de l'antibiorésistance dont la surveillance et l'importance selon les entités cliniques sont difficiles à rendre compte.

Figure 1 : Evolution du pourcentage de souches invasives de *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ou aux fluoroquinolones entre 2002 et 2015 en Europe (EARS-net)



2.1.3. Recommandations actuelles pour le traitement des IU communautaires

2.1.3.1. Recommandations françaises

Les recommandations françaises pour le traitement probabiliste des IU bactériennes communautaires mises à jour en juin 2017 sont les suivantes (65) :

- Pour les CS : fosfomycine-trométamol en dose unique en première intention, pivmécillinam pendant 5 jours en deuxième intention.
- Pour les cystites à risque de complication : nitrofurantoïne pendant 7 jours ou fosfomycine-trométamol (3 doses) si le traitement ne peut être différé.
- Pour les cystites aiguës récidivantes : le traitement de chaque épisode est identique à celui des CS.
- Pour les PNA simples sans signe de gravité et sans exposition aux FQ dans les 6 mois : FQ en première intention sinon C3G parentérale.
- Pour les PNA à risque de complication : C3G parentérale en première intention, FQ en deuxième intention.
- Pour les PNA graves : bithérapie associant une β -lactamine et l'amikacine (aminoside).

Le choix de la β -lactamine dépend de la gravité et des FDR d'IU à BLSE :

- si sepsis sans FDR d'IU à BLSE : C3G parentérale
- si sepsis avec FDR d'IU à BLSE : si possible prise en compte du dernier examen microbiologique, sinon carbapénème
- si choc septique sans FDR d'IU à BLSE : C3G parentérale
- si choc septique avec FDR d'IU à BLSE : carbapénème
- Pour les IUM : l'antibiothérapie probabiliste recommandée est identique à celle des PNA à risque de complication sauf dans les formes pauci-symptomatiques où une antibiothérapie différée est encouragée.

2.1.3.2. Mise en perspective

Les recommandations françaises partagent un certain nombre de points avec celles internationales éditées conjointement par l'Infectious Diseases Society of America et l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (IDSA/ESCMID) (12). En particulier la prise en compte des dommages collatéraux sur le microbiote intestinal des différents antibiotiques et de la prévalence de l'antibiorésistance avec la définition de seuils selon l'entité clinique. Ainsi, pour le traitement des CS l'utilisation d'un antibiotique en probabiliste n'est pas recommandée au-delà de 20 % de résistance. Ce seuil est basé sur des données *in vitro*, cliniques et des modèles mathématiques pour le cotrimoxazole. Il n'existe pas de données équivalentes pour les autres molécules utilisées pour le traitement des CS. Pour le traitement des PNA ce seuil est fixé à 10 % sur la base d'opinions d'experts. Il existe néanmoins des différences entre ces deux recommandations. Pour le traitement des CS, le choix préférentiel des recommandations IDSA/ESCMID est la nitrofurantoïne. La fosfomycine, choix préférentiel des recommandations françaises, est reconnue comme une option thérapeutique. Cette différence est due, à la prise en compte par les recommandations françaises de la toxicité des furanes, dans le contexte « post-Médiator® », et de l'expérience acquise avec la fosfomycine, dont la disponibilité est ancienne en France contrairement à d'autres pays. Pour le traitement des PNA simples, les FQ ont une place préférentielle dans le référentiel IDSA/ESCMID pour le traitement des formes ambulatoires comme dans les recommandations françaises ; néanmoins si le taux de résistance aux FQ est connu pour être supérieur à 10 %, une dose initiale de C3G ou d'aminoside est recommandée. Enfin pour les PNA simples nécessitant une hospitalisation, le choix de l'antibiothérapie préférentielle reste ouvert entre une FQ parentérale, un aminoside en association ou non avec l'amoxicilline, une C3G ou une pénicilline à large spectre associée ou non à un aminoside, ou un carbapénème.

Ces différences entre les recommandations françaises et celles de l'IDSA/ESCMID s'expliquent largement par le caractère international des secondes qui impose de s'adapter aux particularités nationales en termes d'épidémiologie locale, d'arsenal thérapeutique disponible ou d'habitudes de prescription, d'où une offre bien plus large dans les recommandations internationales. Néanmoins, il est retrouvé au sein de l'Europe des différences dans le positionnement des molécules alors que l'épidémiologie de la résistance est comparable à celle observée en France. Le tableau 4 résume plusieurs recommandations européennes selon l'entité clinique (65,94–97).

Ainsi, le traitement préférentiel des CS est la nitrofurantoïne dans la majorité de ces recommandations, le triméthoprim et la fosfomycine restant des alternatives de seconde ligne. En Norvège, une stratégie alternative (AINS ou antalgiques seuls) peut être proposée. Pour le traitement des PNA simples non graves, l'AMC garde une place en probabiliste au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, malgré des taux de résistance supérieurs à 10 % pour cette molécule. En effet, 15 % des souches communautaires de *E. coli* isolées d'urines étaient résistantes à l'AMC aux Pays-Bas en 2015 (98). De plus, en Norvège le traitement préférentiel pour cette entité clinique est le cotrimoxazole, alors que 22% des isolats urinaires de *E. coli* étaient résistants à cette molécule en 2015 (99). Enfin, les Pays-Bas et la Norvège réduisent la place des C3G même en cas d'urosepsis ou de forme compliquée, préférant une association d'amoxicilline avec un aminoside, témoignant de la forte intégration de l'impact écologique lié à l'utilisation des C3G dans ces pays.

Toutes ces recommandations doivent intégrer des données récentes de physiopathologie, d'épidémiologie de la résistance, d'impact économique, d'impact écologique, de disponibilité de nouvelles ou d'anciennes molécules, et d'efficacité clinique à l'origine des problématiques actuelles et futures concernant la prise en charge des IU communautaires.

Tableau 4 : Recommandations pour le traitement probabiliste des infections urinaires dans différents pays selon l'entité clinique (65,94–97)

	France (2017)	Norvège (2015)	Pays-Bas (2013)	Royaume-Uni (2017)	Suède (2013)
Cystite simple (CS)	1. Fosfomycine	1. Nitrofurantoïne	1. Nitrofurantoïne	1. Nitrofurantoïne	1. Nitrofurantoïne
	2. Pivmécillinam	1. Pivmécillinam	2. Fosfomycine	2. Pivmécillinam	1. Pivmécillinam
		1. Triméthoprim	3. Triméthoprim	3. Fosfomycine	2. Triméthoprim
		2. AINS / Antalgiques			
Pyélonéphrite aiguë (PNA)					
simple	1. FQ	1. Cotrimoxazole	1. FQ	1. AMC	1. C3G
	2. C3G si FQ <6 mois	2. Pivmécillinam	2. AMC	2. FQ	2. FQ
à risque de complication	1. C3G	3. FQ	1. AMX + aminoside		2. PIP-TAZ
	2. FQ		1. C2G + aminoside		1. C3G
			1. C3G		1. PIP-TAZ
avec signe de gravité	BL + amikacine	1. AMX + aminoside	2. FQ si pas FQ <6 mois		2. FQ
	<i>Choix BL en fonction de la gravité et FDR de BLSE</i>	2. C3G si insuffisance rénale			
		3. FQ si allergie BL			
Infection urinaire masculine					
sans fièvre	Traitement différé			Identique à CS	Identique à CS
avec fièvre	Identique à PNA à risque de complication			1. FQ 2. Triméthoprim	Identique à PNA simple

1, 2, 3 : Positionnement préférentiel des molécules ; FQ : fluoroquinolones ; C3G : céphalosporines de troisième génération ; BL : β -lactamines ; BLSE : β -lactamase à spectre étendu ; FDR : facteur de risque ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; AMX : amoxicilline ; AMC : amoxicilline-acide clavulanique ; C2G : céphalosporines de deuxième génération ; PIP-TAZ : pipéracilline-tazobactam

2.1.4. Problématiques actuelles et futures

Les IU communautaires sont donc des infections hétérogènes et fréquentes occasionnant un grand volume de prescription d'antibiotiques avec leurs risques en termes d'impact écologique et d'émergence de résistance.

En effet, les preuves scientifiques concernant l'impact de la prescription antibiotique sur l'émergence de l'antibiorésistance sont nombreuses et ce, tant à l'échelle de la population, qu'à l'échelle individuelle (61). Ainsi, le risque d'avoir une IU due à une souche de *E. coli* résistante est 2,5 fois plus importante en cas d'exposition antibiotique dans les 3 mois précédents et 1,3 fois plus importante en cas d'exposition dans l'année précédente (62).

Il est clairement établi que les gènes induisant la résistance aux antibiotiques ont un réservoir très large, à la fois humain, animal et environnemental, l'ensemble de ces gènes formant le résistome (100). Les connexions au sein de ce résistome sont complexes, notamment grâce à des échanges horizontaux de gènes entre bactéries (101), ces derniers étant 25 fois plus fréquemment observés dans le microbiote intestinal humain que dans des milieux environnementaux comme la terre (102), et favorisés par l'exposition antibiotique (103,104). Il est observé des connexions très fortes entre différents écosystèmes comme les animaux de fermes, la nourriture humaine et le microbiote intestinal humain (105). Ainsi, à l'instar du résistome, la lutte contre l'émergence de la résistance aux antimicrobiens doit être globale (106), et intégrer entre autres la médecine de ville (90 % de la consommation d'antibiotiques vient de ce secteur) (32), la médecine vétérinaire (500 tonnes d'antibiotiques à usage vétérinaire ont été prescrites en France en 2015) (107,108), et l'ensemble des pays du globe (les voyages internationaux étant un facteur de diffusion des gènes de résistance) (109,110), ceci afin de contrer les projections estimant à 10 millions par an le nombre de décès en lien avec l'antibiorésistance dans le monde en 2050.

L'antibiorésistance est donc un problème majeur de santé publique en particulier chez *E. coli* et les autres entérobactéries du fait de l'importance du réservoir intestinal (10^{12} bactéries par gramme de selles au niveau colique) soumis aux modifications environnementales (111).

En effet, *E. coli* est à la fois une espèce commensale, étant la première bactérie Gram négatif aérobie cultivable du microbiote intestinal (112), et une espèce pathogène responsable de 90 % des IU et de la majorité des bactériémies communautaires (113). Cette dualité chez l'espèce *E. coli* est un facteur fondamental à l'origine de la pandémie mondiale d'entérobactérie productrice de BLSE (EBLSE).

Ainsi, la résistance aux céphalosporines à large spectre en lien avec des BLSE plasmidiques, et donc transférable d'une bactérie à une autre, a été initialement décrite en milieu hospitalier chez une souche de *Klebsiella spp.*, l'épidémie de EBLSE était alors fortement associée aux infections nosocomiales (114). L'apparition au début des années 1990 de BLSE de type CTX-M, dont l'origine est une céphalosporinase chromosomique présente chez une bactérie environnementale (*Kluyvera spp.*), a changé l'épidémiologie avec une diffusion depuis le milieu communautaire vers le milieu hospitalier. La diffusion de plasmides contenant les gènes codant pour les CTX-M chez *E. coli* a permis la propagation mondiale des BLSE (115,116). Ainsi, en France moins de 1 % des bactériémies à *E. coli* étaient dues à une souche productrice de BLSE en 2001 contre 10 % en 2015, et parmi les EBLSE responsables de bactériémies, *E. coli* représentait 10 % de ces isolats avant les années 2000 contre plus de la moitié en 2014 (93).

La diffusion en milieu communautaire d'EBLSE retrouvée au niveau mondial est principalement le fait de certains clones, notamment *E. coli* ST131, arborant des enzymes de type CTX-M (majoritairement CTX-M14 et CTX-M15) (117). Ces clones représentent une menace inquiétante car ils sont d'abord virulents, *E. coli* ST131 appartenant au groupe phylogénétique B2 (à savoir celui le plus fréquemment isolé en cas de PNA) et aussi

fréquemment multi-résistants (118). En effet, les plasmides arborant les BLSE de type CTX-M ayant diffusé au sein de ces clones contiennent souvent des gènes conférant une résistance à d'autres classes antibiotiques (aminoglycosides, cotrimoxazole notamment). De plus les clones de *E. coli* ST131 ayant acquis ces plasmides possèdent des mutations au niveau chromosomique conférant une résistance aux quinolones (117). Ces co-résistances favorisent la sélection de ces clones par la prescription d'antibiotiques. Ainsi, en France, parmi les souches de *E. coli* productrices de BLSE en 2014, seules 25 % à 35 % restaient sensibles aux FQ, alors que plus de 99 % des souches étaient sensibles à l'imipénème (93). Au sein des souches de *E. coli* ST131 plus de 90 % des souches sont résistantes aux FQ et près de 60 % au cotrimoxazole (119,120). Aussi, les carbapénèmes sont recommandés pour le traitement de première ligne des infections systémiques suspectées à EBLSE. Cette stratégie expose à l'augmentation de la prescription des pénèmes, famille d'antibiotiques de référence pour de telles infections et « dernier rempart » vis-à-vis des bactéries Gram négatif multi-résistantes. De fait, le volume de prescription de cette classe a été multiplié par 3 en 10 ans en France (32). Cette évolution expose à la menace de l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémase déjà décrite dans de nombreux pays (121).

Aussi trouver des alternatives thérapeutiques aux carbapénèmes pour le traitement des infections dues aux entérobactéries multi-résistantes, notamment les IU à EBLSE, est un défi majeur de santé publique (122). Parallèlement au développement et à la mise à disposition de nouveaux antibiotiques actifs sur ces bactéries (tels que le ceftolozan ou les associations contenant de l'avibactam), il existe dans la communauté scientifique un regain d'intérêt pour des antibiotiques anciens peu utilisés ou non disponibles jusqu'alors comme la témocilline (123).

2.2. Témocilline

2.2.1. Historique de commercialisation

En France, jusqu'en 2014 la témocilline n'était disponible que pour le traitement des infections à *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose via une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation. La témocilline n'était alors commercialisée que dans un nombre limité de pays (Royaume-Uni et Belgique) et d'utilisation confidentielle. En effet, son spectre d'activité restreint aux entérobactéries était jadis considéré comme un désavantage majeur. A la fin des années 2000, la témocilline a connu un regain d'intérêt du fait d'une activité *in vitro* sur les EBLSE. Aussi a-t-elle bénéficié d'une modification de son statut avec l'obtention en 2014 d'une AMM en France selon une procédure accélérée.

2.2.2. Place de la témocilline au sein de la famille des β -lactamines

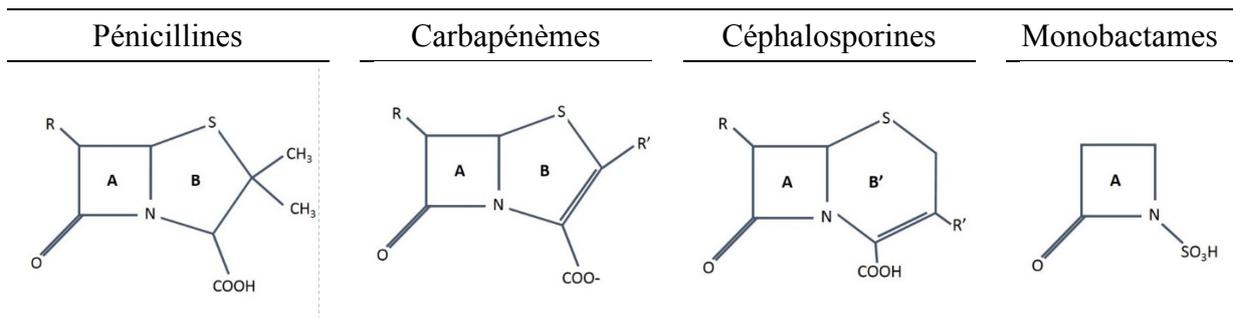
La famille des β -lactamines comporte les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames. Leur structure chimique commune se compose d'un cycle β -lactame, d'un cycle thiazolidine ou dihydrothiazine (sauf pour les monobactames : cycle β -lactame seul) et de chaînes latérales donnant les spécificités de spectre, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique aux différentes molécules (Figure 2). Les β -lactamines agissent sur la paroi bactérienne en bloquant la synthèse du peptidoglycane. La liaison covalente des β -lactamines avec les transpeptidases, chargées de catalyser les ponts inter-peptidiques polymérisant le peptidoglycane, entraîne une inhibition de la synthèse de ce dernier et un effet bactériostatique. Les transpeptidases cibles des β -lactamines sont nommées protéines de liaison à la pénicilline (PLP) (124). L'action bactéricide des β -lactamines n'est pas totalement comprise ; il semble qu'elle soit dépendante du cycle cellulaire, et qu'elle fasse intervenir la production de radicaux hydroxy et d'autolysine (125).

Les principaux mécanismes de résistance aux β -lactamines sont la modification de la cible (altération des PLP), la diminution de la concentration des β -lactamines au niveau de la cible (pompe à efflux, imperméabilité) et la production de β -lactamases.

Les β -lactamases sont des protéines, proches structurellement des PLP, produites par les bactéries et possédant une activité catalytique envers les β -lactamines. Les β -lactamases peuvent être classées selon deux critères : fonctionnel ou moléculaire. La classification fonctionnelle reconnaît 4 groupes (1 à 4) basés sur la caractérisation du substrat et les propriétés d'inhibition (126). La classification moléculaire d'Ambler fondée sur l'analogie de séquence définit également 4 groupes (A à D) (127). Les groupes A, C, et D incluent des enzymes avec une sérine dans leur site actif, alors que les enzymes du groupe B sont toutes des métallo-enzymes dépendantes du zinc (128).

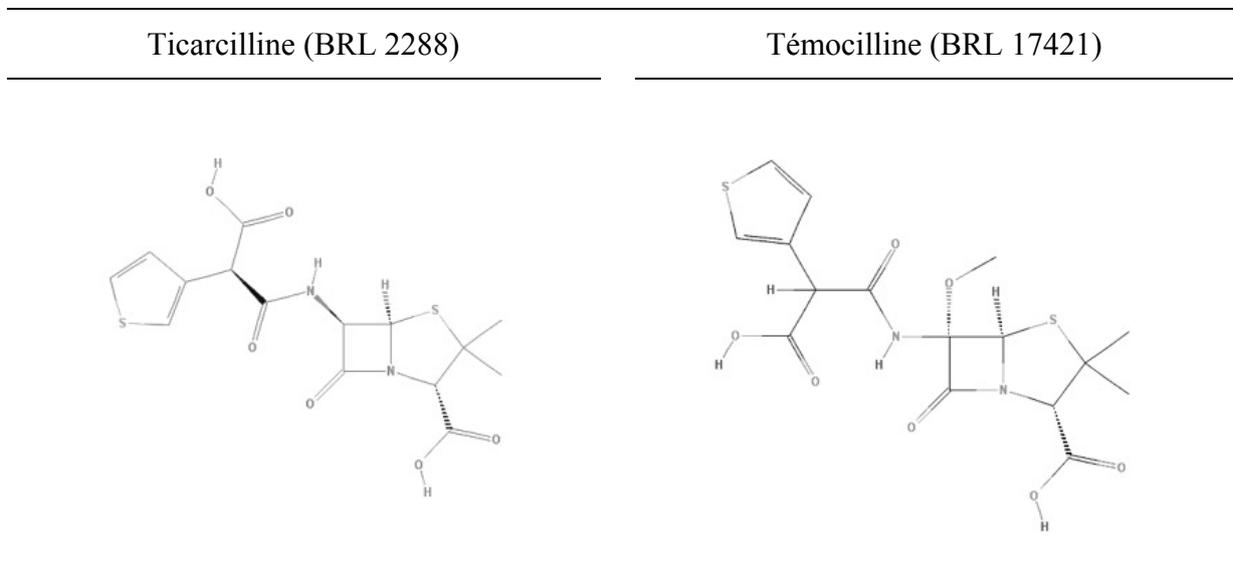
La témocilline est une β -lactamine semi-synthétique de la sous-famille des carboxypénicillines, développée dans les années 1980 par modification de la ticarcilline : ajout d'un groupement méthoxy en position 6- α du cycle β -lactame (Figure 3) (129). La présence de ce groupement réduit l'affinité de la témocilline pour les PLP 1a, 1b, et 3, supprime complètement celle pour la PLP 2 et augmente l'affinité pour les PLP 5 et 6 (130,131).

Figure 2 : Structure chimique de différentes sous-classes de β -lactamines



A : cycle β -lactame ; B : cycle thiazolidine ; B' : cycle dihydrothiazine ; R et R' : chaînes latérales

Figure 3 : Structure chimique de la ticarcilline et de la témocilline



2.2.3. Activité *in vitro*

2.2.3.1. Activité sur les souches dépourvues de mécanismes acquis de résistance : souches « sauvages »

L'activité de la témocilline envers les principales espèces bactériennes est résumée dans le tableau 5 (129,132–141). Le spectre de la témocilline se trouve réduit aux entérobactéries et à quelques bactéries diverses telles que *Neisseria spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*. En effet, la témocilline est naturellement inactive d'une part, sur les bactéries cocci Gram positif par défaut de cible (absence totale d'affinité sur les PLP) et d'autre part sur les bacilles Gram négatif non fermentants tels que *Pseudomonas aeruginosa* par diminution de la concentration dans l'espace périplasmique (par un mécanisme d'efflux) (142,143).

2.2.3.2. Activité de la témocilline sur les entérobactéries selon le mécanisme de résistance

La témocilline présente une stabilité vis-à-vis de nombreuses β -lactamases produites par les entérobactéries ; ceci est en rapport avec le résidu méthoxy bloquant l'entrée de molécules d'eau au niveau du site actif sérine dépendant (144). Ainsi la témocilline est peu sensible à l'hydrolyse des β -lactamases de la classe A (pénicillinases [TEM, SHV], BLSE [type CTX-M] et de la classe C (céphalosporinases chromosomiques [AmpC]). Néanmoins la témocilline est hydrolysée par les β -lactamases de la classe B : métalo-enzymes (NDM, VIM, IMP), et certaines de la classe D : oxacillinase (OXA-48).

Le tableau 6 résume la distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la témocilline vis-à-vis des entérobactéries en fonction du mécanisme de résistance aux β -lactamines (145–154).

Tableau 5 : Activité de la témocilline vis-à-vis de bactéries sans mécanisme acquis de résistance selon les données de la littérature (129,132–141)

Espèce bactérienne	N. d'isolats	CMI (mg/L)		
		Extrêmes	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Enterobacteriaceae				
<i>Citrobacter freundii</i>	172	2 - 64	4	16
<i>Enterobacter cloacae</i>	445	1 - 128	4	8
<i>Escherichia coli</i>	932	0,5 - 32	4	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	547	0,5 - 32	4	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	119	0,5 - 16	2	4
<i>Morganella morganii</i>	119	1 - 8	4	8
<i>Proteus mirabilis</i>	353	0,5 - 32	2	4
<i>Proteus vulgaris</i>	113	0,5 - 4	2	4
<i>Providencia stuartii</i>	86	1 - 256	2	4
<i>Salmonella spp.</i>	212	1 - 16	4	8
<i>Serratia marcescens</i>	303	2 - 256	16	32
<i>Shigella spp.</i>	27	2 - 32	8	16
Autres bacilles Gram négatif				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	104	64 - ≥ 256	≥ 256	≥ 256
<i>Acinetobacter spp.</i>	51	2 - ≥ 256	≥ 256	≥ 256
<i>Burkholderia cepacia</i>	106	2 - ≥ 256	8	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	218	0,1 - 2	1	2
Cocci Gram positif				
<i>Staphylococcus spp.</i>	110	≥ 256	≥ 256	≥ 256
<i>Streptococcus spp.</i>	21	64 - ≥ 256	≥ 256	≥ 256
<i>Enterococcus spp.</i>	50	≥ 256	≥ 256	≥ 256
Cocci Gram négatif				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	484	0,05 - 2	0.5	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	32	0,05 - 0,25	0.125	0,125
Anaérobie				
<i>Bacteroides spp.</i>	118	8 - ≥ 256	32	≥ 256
<i>Clostridium spp.</i>	9	≥ 256	≥ 256	≥ 256

CMI : concentration minimale inhibitrice ; CMI₅₀ : concentration nécessaire pour inhiber la croissance de 50 % des isolats ; CMI₉₀ : concentration nécessaire pour inhiber la croissance de 90 % des isolats

Tableau 6 : Concentration minimale inhibitrice (CMI) de la témocilline en fréquence cumulée (%) vis-à-vis d'entérobactéries présentant différents mécanismes de résistance aux β -lactamines (145–154)

Mécanisme de résistance	CMI (mg/L)									
	≤ 0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256
BLSE (n=1603)	0	0	7	20	72	92	99	100	100	100
CTX-M (n=1134)	0	0	8	19	74	93	100	100	100	100
BLSE non CTX-M (n=207)	0	0	7	21	60	84	99	100	100	100
AmpC (n=265)	0	0	5	23	60	89	98	100	100	100
Carba-R (n=1128)	0	1	2	10	31	52	66	74	100	100
KPC (n=702)	0	1	3	16	49	79	94	99	100	100
OXA-48 (n=101)	0	0	0	0	0	0	4	10	100	100
VIM/NDM/IMP(n=252)	0	0	0	0	0	3	11	27	100	100
Sans production de carbapénémase (n=73)	0	0	1	3	16	40	70	92	97	100

BLSE : β -lactamase à spectre étendu ; AmpC : céphalosporinases AmpC dérégulée ; Carba-R : souche résistante aux carbapénèmes, KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase ; VIM : Verona integron-encoded metallo- β -lactamase ; NDM : New Delhi metallo- β -lactamase ; IMP: active on imipenem

2.2.4. Propriétés pharmacologiques

2.2.4.1. Données pharmacodynamiques

La témocilline exerce un effet bactéricide sur les entérobactéries pour des inocula standard, les valeurs des concentrations minimales bactéricides (CMB) étant à peine supérieures (d'un facteur 2) aux valeurs des CMI (129,132). L'effet de la taille de l'inoculum sur l'activité (effet inoculum) de la témocilline est modéré et dépendant de la production de β -lactamase. Ainsi, les valeurs de CMI et de CMB de la témocilline sont proches entre un inoculum faible (10^3 CFU/ml) et fort (10^7 CFU/ml) vis-à-vis de *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*, alors qu'une perte de l'effet bactéricide est observée sur un inoculum fort pour les entérobactéries possédant une céphalosporinase chromosomique de type AmpC (telles que *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* ou *Morganella moraganii*) (132). Un faible effet inoculum a été observé vis-à-vis des souches productrices de BLSE (155). Enfin, la fréquence d'apparition spontanée de mutant à la témocilline *in vitro* est faible (de l'ordre de 1×10^{-8} à 1×10^{-10}), d'apparition tardive, et non affectée par la production de β -lactamase (129,152,155).

2.2.4.2. Données pharmacocinétiques

La témocilline n'est pas absorbée par voie orale, et son administration est possible par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). La concentration totale maximum de témocilline est d'environ 140 mg/L après l'injection de 1g IV et de l'ordre de 215 mg/L après l'injection de 2 g IV (156). La demi-vie plasmatique chez le patient normo-rénal est de 4 h à 6 h selon les auteurs (156–158). Cette valeur est plus avantageuse que la demi-vie d'une heure de la ticarcilline dont est pourtant dérivée la molécule. Ceci est expliqué par la fixation protéique plus importante (80 % pour la témocilline contre 55 % pour la ticarcilline) (156,159,160).

La témocilline est excrétée essentiellement par voie urinaire sous une forme active inchangée. La clairance extra-rénale de la molécule représente environ 5 % (159). Ainsi 80 % de la concentration plasmatique est retrouvée dans les urines après 24 h (158,161). Les concentrations urinaires sont de l'ordre de 500 mg/L après un traitement de 500 mg deux fois par jour (129). La diffusion prostatique après l'injection de 2 g de témocilline IV est d'environ de 30 %, mais extrêmement variable entre les patients (162).

2.2.4.3. Relations pharmacocinétiques - pharmacodynamiques (PC/PD)

Les β -lactamines sont des antibiotiques dit temps-dépendants, c'est-à-dire que leur activité est liée au temps d'exposition entre la bactérie et l'antibiotique. Ainsi, le pourcentage de temps durant lequel la concentration libre de l'antibiotique est supérieure à la valeur de la CMI, dénommé $\%fT > CMI$, a été montré comme le meilleur paramètre PC/PD prédictif d'efficacité (163). Les objectifs à atteindre pour ce paramètre dépendent de la sévérité de l'infection. Ainsi, un objectif de $\%fT > CMI$ d'au moins 40 %, associé à un effet bactériostatique dans les modèles expérimentaux, est reconnu pour les infections les moins sévères. Pour les malades de réanimation, certains auteurs préconisent des objectifs plus élevés, tel qu'un $\%fT > CMI$ de 100% voire une concentration libre d'antibiotique supérieure à 4 fois la valeur de la CMI sur l'ensemble du nyctémère (164).

Bien qu'aucune étude n'ait défini spécifiquement le meilleur index PC/PD prédictif d'efficacité pour la témocilline, les données issues d'études *in vivo* suggèrent fortement que le $\%fT > CMI$ est un bon paramètre PC/PD prédictif de l'efficacité de la molécule (155,165).

La probabilité d'atteindre un objectif de $\%fT > CMI$ d'au moins 40 % a été étudiée à l'aide de simulations mathématiques (modèle de Monte-Carlo) à partir de données issues de malades hospitalisés en réanimation. Lorsque la témocilline est administrée à la dose de 2 g toutes les 12 h (2 g q12 h), la probabilité d'atteindre cet objectif est supérieure à 95 % pour des souches vis-à-vis desquelles la CMI de la témocilline est inférieure ou égale à 8 mg/L (166,167).

2.2.5. Impact sur le microbiote intestinal et risque d'infection à *Clostridium difficile*

Mittermayer *et al.* ont étudié l'impact de l'exposition à la témocilline (1 g q12 h) pendant 7 jours sur le microbiote intestinal de 6 volontaires sains. A l'aide d'un suivi longitudinal réalisé par méthode de culture standard jusqu'à 14 jours après la fin du traitement, les auteurs ont montré que la témocilline avait peu d'impact sur la flore intestinale : pas de modification du nombre de bactéries anaérobies, diminution importante des entérobactéries mais revenant à leur niveau initial après 14 jours d'arrêt du traitement. De façon intéressante, il n'était pas observé d'émergence de souches résistantes à la molécule pendant ou après l'exposition. De plus il n'y avait pas d'émergence de souches résistantes à la céfazoline, témoin de l'absence d'induction de la production de β -lactamase sous témocilline (168).

Le risque d'infection à *C. difficile* (ICD) après traitement par témocilline a été étudié dans un modèle expérimental de colite. Ainsi, les animaux qui recevaient de la témocilline par voie orale ou sous-cutanée ne développaient pas d'ICD, contrairement aux témoins traités par céfoxitine ou clindamycine qui en développaient une dans presque 100 % des cas, grevée d'une mortalité de 90 % (169).

Ces données suggérant un faible risque d'ICD après traitement par témocilline sont confirmées à la fois par le faible nombre de cas relevé chez les patients traités par témocilline dans les études cliniques (dans la limite d'effectifs peu importants), et également par les données de pharmacovigilance, fournies par la firme, avec seulement 6 déclarations d'ICD depuis 1998 (dans la limite d'une sous-déclaration potentielle) (170–172).

2.2.6. Activité *in vivo* de la témocilline

L'activité *in vivo* de la témocilline a été étudiée dans plusieurs modèles expérimentaux.

Ainsi, dans un modèle murin d'infection létale à point de départ intra-péritonéal, l'efficacité de la témocilline était évaluée par la dose totale de témocilline permettant de prévenir le décès de 50 % des souris infectées (129). Huit différentes entérobactéries produisant ou non une pénicillinase ou une céphalosporinase ont été utilisées par les auteurs. Les CMI de la témocilline vis-à-vis de ces souches n'étaient pas précisées. L'efficacité de la témocilline était comparable entre les souches, soulignant l'absence d'influence de la production de ces β -lactamases sur l'activité *in vivo* de la témocilline.

Soubirou *et al.* ont étudié l'efficacité de la témocilline sur un couple isogénique de *E. coli* produisant ou non une BLSE de type CTX-M dans un modèle murin de pyélonéphrite. La CMI de la témocilline vis-à-vis des souches était de 8 mg/L (155). Les auteurs ont retrouvé une efficacité de la témocilline comparable à celle de l'imipénème et ce même en cas de production de BLSE. De plus, en faisant varier le $\%fT > CMI$ par l'utilisation de plusieurs régimes thérapeutiques dans leur modèle murin, les auteurs ont décrit que l'effet maximal en termes de réduction bactérienne au niveau des reins était observé pour un $\%fT > CMI$ d'au moins 40 %.

Un autre travail a évalué l'efficacité de la témocilline sur des souches isogéniques de *E. coli* produisant ou non des carbapénémases dans un modèle murin d'infection létale à point de départ abdominal (165). Les CMI de la témocilline vis-à-vis des souches étaient de 8 mg/L, 16 mg/L, 32 mg/L et 256 mg/L. L'efficacité de la témocilline en termes de réduction bactérienne et de prévention de la mortalité à 24 h était comparable vis-à-vis des souches pour lesquelles la CMI de la témocilline était de 8 mg/L ou de 16 mg/L (97 % de survie pour les deux groupes). L'efficacité était moindre vis-à-vis des souches pour lesquelles la CMI de la témocilline était de 32 mg/L (57 % de survie), bien que supérieure à celle observée vis-à-vis des souches pour lesquelles la CMI était de 256 mg/L (0 % de survie).

Ces données expérimentales, d'une part confirment la résistance *in vivo* de la témocilline à l'hydrolyse de nombreuses β -lactamases (incluant les BLSE de type CTX-M), d'autre part démontrent qu'un objectif de %fT>CMI d'au moins 40 % est associé à une efficacité *in vivo* de la témocilline, et enfin suggèrent qu'une telle efficacité serait observée sur des souches vis-à-vis desquelles la CMI est inférieure ou égale à 16 mg/L.

2.2.7. Efficacité clinique de la témocilline pour le traitement des IU

Trois études anciennes, réalisées au début des années 1980, ont évalué l'efficacité clinique de la témocilline pour le traitement des IU, à des posologies à l'époque très inférieures (500 mg/j à 2 g/j) à ce qui est aujourd'hui recommandé (4 g/j à 6 g/j), et sur de faibles effectifs de patients de surcroît très hétérogènes.

Kosmidis *et al.* ont décrit l'effet de la témocilline chez 33 patients souffrant d'IU dont des BA (n=2), des CS (n=12), des cystites à risque de complication (n=5), des PNA simples (n=5), et des PNA à risque de complication (n=9). Dix-sept patients étaient des hommes. La témocilline était administrée soit à la dose de 500 mg une fois par jour (IM), soit à la dose de 1 g une fois par jour (IV) pendant 7 à 10 jours. Un suivi clinique et bactériologique était réalisé jusqu'à 2 mois après le diagnostic. Les taux de succès clinique et microbiologique étaient de 100 % en cas de traitement par 1 g de témocilline pour des IU simples et de 70 % en cas d'IU à risque de complication. Les taux de succès étaient plus faibles lors de l'utilisation de la témocilline à la dose de 500 mg par jour (173).

Asbach *et al.* ont rapporté l'efficacité de la témocilline administrée à la dose de 500 mg q12 h pour le traitement d'IU chez 29 patients. Les tableaux cliniques étaient également hétérogènes englobant des CS (n=6), des PNA simples (n=14), et des PNA à risque de complication (n=9). La durée de traitement était de 5 à 7 jours. La quasi-totalité des patients était des femmes (93 %). Le succès microbiologique, évalué par sondage 5 jours après la fin du traitement, était de 93 % (27/29 patients). Les deux patientes classées en échec bactériologique souffraient pour l'une

d'une PNA obstructive à *Enterococcus faecalis* (espèce naturellement résistante à la molécule), et pour l'autre d'une simple colonisation urinaire (174).

Schulze *et al.* ont évalué l'efficacité de la molécule pour le traitement d'infections classées comme sévères. Sur les vingt patients inclus dans l'étude, 8 patients souffraient de PNA. La témocilline était administrée à la dose de 500 mg q12 h chez 5 patients et 1 g q12 h chez 3 patients. Le taux de succès clinique était de 100 % (175).

Plus récemment, Balakrishnan *et al.* ont évalué rétrospectivement l'efficacité clinique et microbiologique de la témocilline prescrite dans 6 hôpitaux anglais entre 2008 et 2010 pour des infections documentées à entérobactéries dont certaines à EBLSE (58 %). L'efficacité clinique était appréciée subjectivement par les cliniciens, alors que l'efficacité microbiologique était définie comme la stérilisation du prélèvement microbiologique au cours ou après le traitement. Les patients devaient avoir reçu de la témocilline pendant au moins 3 jours pour être évaluables. Ainsi 92 patients ont été inclus ; *E. coli* était l'espèce la plus fréquemment isolée (55 %). Le sous-groupe d'IU représentait 42 patients (46 % de la cohorte), dont près de la moitié (45 %) était des hommes. La durée moyenne de traitement était de 6,5 jours. Les taux de succès clinique et microbiologique étaient respectivement de 90 % et de 87 % tout régime thérapeutique confondu, s'élevant à 100 % et 100 % pour la posologie de 2 g q12 h. Ainsi en analyse multivariée, sur l'ensemble de la série, tous tableaux cliniques confondus, la prescription de témocilline à la dose de 1 g q12 h était associée à un risque relatif d'échec clinique de 2,9 (IC95 % : 1,1 – 7,7) (171).

Au total, l'historique singulier de commercialisation de la témocilline, ainsi que la faible qualité méthodologique des études cliniques disponibles (non comparatives, monocentriques, incluant un faible nombre de patients hétérogènes), et le peu de données récentes concernant la PC/PD, expliquent les débats actuels relatifs à son utilisation.

2.2.8. Débats actuels concernant l'utilisation de la témocilline

Plusieurs éléments relatifs à l'utilisation de la témocilline sont encore débattus.

Tout d'abord, la posologie optimale de témocilline reste mal cadrée. En France, l'AMM est très récente, obtenue en 2014. Afin d'accélérer le processus administratif (dans le contexte de la pandémie mondiale d'EBLSE et de la recherche d'alternatives aux carbapénèmes) il a été choisi la stratégie administrative d'une AMM par reconnaissance mutuelle, en se fondant sur l'expérience dans deux autres pays de l'union européenne, la Belgique et le Royaume-Uni. Ceci a amené à l'inscription au résumé des caractéristiques du produit (tel que figurant au Vidal®) de posologies anciennes, dont il y a tout lieu de penser qu'elles sont aujourd'hui trop faibles pour maintes situations cliniques :

« 2 à 4 g par jour, à répartir en 2 administrations. En cas d'infections sévères, la plus forte dose est recommandée (4 g par jour). »

Cependant, l'intitulé laisse aussi la possibilité de plus fortes doses en phase avec les publications les plus récentes.

« L'incertitude règne actuellement quant à la posologie recommandée. La pertinence de la posologie inférieure recommandée de 2 g/jour est actuellement à l'étude dans chaque indication. Par ailleurs, des études sont en cours également pour évaluer la nécessité de dépasser les 4 g/jour en cas d'infections sévères et/ou impliquant des souches multi-résistantes (entérobactéries productrices de BLSE [bêta-lactamases à spectre étendu]). »

En effet, depuis l'étude de Balakrishnan *et al.*, il est reconnu qu'une posologie de 1g q12 h est sous-optimale, cette posologie étant associée à un risque d'échec clinique plus important (171). De plus, deux travaux récents réalisés en réanimation suggèrent qu'une posologie de 6 g par jour serait nécessaire afin d'obtenir des objectifs PC/PD satisfaisants (166,167).

Par ailleurs, les concentrations critiques (permettant aux laboratoires de catégoriser les souches en sensible, intermédiaire, ou résistante) ne sont pas clairement établies pour la témocilline. Cette situation découle en partie de la précédente car les concentrations critiques dépendent notamment des concentrations sériques atteintes par l'antibiotique. Aussi, l'AMM française de la témocilline est très atypique : alors que normalement une seule valeur de concentration critique est retenue (celle du comité national de référence : CA-SFM), ici rien de moins que trois valeurs sont avancées :

« Selon la publication de Fuchs PC :

- *Espèces sensibles* : $CMI \leq 16 \text{ mg/L}$
- *Espèces résistantes* : $CMI > 32 \text{ mg/L}$

Selon le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) :

- *Enterobacteriaceae sensibles* : $CMI \leq 8 \text{ mg/L}$
- *Enterobacteriaceae résistantes* : $CMI > 8 \text{ mg/L}$

Selon le BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) méthode pour les Enterobacteriaceae :

- *Espèces sensibles* : $CMI \leq 8 \text{ mg/L}$
- *Espèces résistantes* : $CMI > 8 \text{ mg/L}$

Infections urinaires non compliquées :

- *Espèces sensibles* : $CMI \leq 32 \text{ mg/L}$
- *Espèces résistantes* : $CMI > 32 \text{ mg/L}$ »

A noter que la détermination des concentrations critiques dépend aussi de la distribution des valeurs de CMI des espèces bactériennes cibles, ce qui implique de disposer de beaucoup de souches d'horizons diverses, car les résultats peuvent être très variables selon la paire bactérie/antibiotique concernée : parfois, valeurs de CMI très homogènes (distribution uni-

modale), parfois largement variable témoignant de mécanismes de résistance différents d'une souche à l'autre.

Enfin, les indications cliniques de la témocilline restent encore débattues. Ainsi, aux titres des AMM, la témocilline est indiquée au Royaume-Uni, pour le traitement des bactériémies, des infections urinaires et respiratoires dues à une bactérie Gram négatif suspectée ou confirmée sensible à la témocilline. En Belgique et au Luxembourg, les indications concernent le traitement empirique des infections des voies urinaires compliquées, et le traitement documenté des infections des voies respiratoires inférieures, des bactériémies et des infections des plaies. En France, les indications concernent les infections des voies urinaires compliquées, les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies, dues à des bactéries Gram négatif sensibles à la témocilline, prises en charge dans le cadre d'une hospitalisation.

Les dernières recommandations de prise en charge des IU communautaires françaises reconnaissent la témocilline comme une alternative thérapeutique (de troisième ligne) pour le traitement des IU sans signe de gravité dues à une EBLSE documentée comme sensible selon la concentration critique la plus stricte actuellement en vigueur en France ($CMI \leq 8$ mg/L) (2). Ainsi, en France la témocilline n'est pas indiquée pour le traitement probabiliste des IU. Néanmoins, du fait de son spectre étroit restreint aux entérobactéries (responsables de la majorité des IU), de sa stabilité vis-à-vis des β -lactamases produites par certaines entérobactéries (notamment les BLSE), de sa bonne diffusion dans le compartiment urinaire, et de son faible impact sur le microbiote intestinal, se pose la question d'un positionnement dans une stratégie probabiliste des IU communautaires parenchymateuses.

En plus de la faible qualité méthodologique des études cliniques disponibles, deux inconnues ont limité ce positionnement de la molécule dans les recommandations françaises.

D'abord, la fiabilité des méthodes pour déterminer la sensibilité de la témocilline. Ainsi, il a été retrouvé jusqu'à 15 % d'erreur de catégorisation de la sensibilité à la témocilline entre les méthodes utilisées en routine (antibiogramme selon la méthode des disques ; automates) et les méthodes de références (mesure précise des CMI en milieu liquide ou solide) (176,177).

Ensuite, quelques inquiétudes quant au niveau actuel de sensibilité à la témocilline des souches d'entérobactéries responsables d'IU. En effet, il existe peu d'études récentes actuellement disponibles et toutes sont biaisées par la surreprésentation des souches multi-résistantes (et ceci parce qu'en pratique la molécule n'est pas testée en première ligne, mais uniquement devant le constat d'une résistance aux antibiotiques de référence). Ainsi, une étude française menée en 2010 s'est intéressée à l'activité de la témocilline (et d'autres antibiotiques) exclusivement sur des souches de *E. coli* productrices de BLSE responsables d'IU. Le résultat n'est pas si exceptionnel, avec seulement 61 % de souches sensibles en retenant la concentration critique la plus exigeante, soit 8 mg/L (146). Mais, le travail comportait un biais de sélection, les EBLSE représentant moins de 3 % des souches urinaires françaises à la même période (92).

Aussi, est-il proposé ici de réaliser un travail original évaluant d'une part la fiabilité de différentes méthodes d'estimation et de catégorisation de la sensibilité de la témocilline, et d'autre part le niveau actuel de sensibilité des souches responsables d'IU communautaires « tout venant » (c.-à-d. sans biais de recrutement). Ceci dans la perspective d'aider à rediscuter la place de la molécule dans la stratégie antibiotique des IU parenchymateuses, en excluant de la discussion les cystites pour lesquelles la témocilline n'a pas de place en probabiliste du fait d'un faible taux de résistance aux molécules de référence pour cette indication et du caractère bénin de cette infection.

3. Etude originale

3.1. Matériels et méthodes

3.1.1. Souches bactériennes

Les souches bactériennes utilisées pour la réalisation de l'étude originale ont été extraites du soucier constitué lors de l'étude VITALE dont le CHU de Rouen est le promoteur principal. Cette étude prospective multicentrique avait pour but de déterminer chez des patients souffrant d'IU si l'antibiorésistance (naturelle ou acquise) de la souche isolée des urines était corrélée à l'exposition antibiotique personnelle préalable telle qu'archivée dans le dossier médical personnel (DMP) détenu par l'Assurance Maladie et auquel la Carte vitale donne accès.

Etaient inclus des sujets de tous âges, affiliés au régime général de la Sécurité Sociale, à ECBU à culture positive mono-microbienne avec antibiogramme, ayant donné leur consentement (non opposition écrite) à l'analyse de leur DMP selon la réglementation en vigueur.

Les critères de non inclusion étaient : avoir une IU nosocomiale, c'est-à-dire acquise au-delà des 48 premières heures d'un séjour à l'hôpital ou en EHPAD, ou avoir une IU associée aux soins, c'est-à-dire avoir subi un geste urologique dans les 30 jours précédant la réalisation de l'ECBU.

L'étude a eu lieu du 10 septembre 2015 au 30 janvier 2017 et regroupait deux cohortes de patients : une première cohorte ayant eu un ECBU positif réalisé dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale multi-sites situé dans la région elbeuvienne (SELCA LBMR Normandie), dénommée « cohorte Ville », et une deuxième cohorte de patients ayant eu un ECBU positif à l'hôpital (CHU de Rouen), dénommée « cohorte Hôpital ».

Pour chaque patient inclus, l'ECBU était réalisé selon les recommandations nationales en vigueur (CA-SFM 2016). Pour l'étude originale, une souche catégorisée intermédiaire à un antibiotique était considérée résistante à cet antibiotique. Un duplicat de la souche issue de l'ECBU était réalisé pour cryoconservation au laboratoire du CHU de Rouen. Les données

démographiques étaient recueillies ainsi que l'entité clinique à l'origine de la bactériurie par questionnaire du médecin généraliste (pour la cohorte Ville) ou par consultation du dossier patient (pour la cohorte Hôpital). Ainsi l'entité clinique était définie entre : BA, cystite simple ou récidivante, cystite à risque de complication, PNA simple, PNA à risque de complication et IUM.

Pour la réalisation de l'étude originale présentée ici, seules les souches d'entérobactéries issues du soucier de l'étude VITALE ont été utilisées, la témocilline n'ayant pas d'activité intrinsèque vis-à-vis des cocci Gram positif (tels que *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp.*) ou des bactéries à Gram négatif non fermentantes (telles que *Pseudomonas aeruginosa*).

3.1.2. Détermination de la sensibilité à la témocilline

L'analyse de la sensibilité à la témocilline a été réalisée *a posteriori*, à partir des isolats cryoconservés.

Les souches d'entérobactéries étaient décongelées par ensemencement de gélose non sélective chromogène (ChromID® Elite, BioMérieux SA, Marcy l'Etoile, France) et mises en culture pendant 18 h à 24 h à 35 °C ±2 °C, afin de s'assurer du caractère mono-microbien de la culture et de l'absence de contamination lors de la procédure de conservation.

A partir de cette culture, plusieurs colonies de même morphologie étaient prélevées afin de réaliser une suspension bactérienne en solution salée pour atteindre une turbidité équivalente à celle de l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland, correspondant à un inoculum d'environ 1 à 2 x 10⁸ UFC/mL pour *E. coli*. La turbidité de l'inoculum était ajustée à l'aide d'un spectrophotomètre.

Il était ensuite réalisé à partir de l'inoculum, et dans les 60 minutes maximum suivant sa préparation, les trois expérimentations suivantes :

- *D'abord une détermination de la sensibilité des bactéries à la témocilline par diffusion en milieu gélosé selon la méthode des disques (178)*

Cette méthode implique d'utiliser pour chaque souche testée une boîte de gélose sur laquelle sont déposés un ou plusieurs disques antibiotiques (ici seul le disque de témocilline importait) (Figure 4). L'inoculation des géloses de Mueller-Hinton (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) était réalisée à l'aide d'un écouvillon en coton stérile. La totalité de la gélose était écouvillonnée dans trois directions. Un disque contenant 30 µg de témocilline était déposé (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France). La gélose était incubée en aérobiose à 35 °C ±2 °C pendant 16 h à 24 h.

Le diamètre de la zone d'inhibition était mesuré au millimètre le plus proche à l'aide d'un pied à coulisse, et interprété selon les trois références en vigueur au niveau européen (tableau 7) (140,179,180).

- *Ensuite, une estimation de la CMI de la témocilline par bandelette à gradient de concentration (E-test®)*

Cette méthode implique d'utiliser pour chaque souche testée une boîte de gélose sur laquelle sont déposées une ou plusieurs bandelettes (ici seule celle de témocilline importait) (Figure 4). Après inoculation des géloses de Mueller-Hinton (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) selon une procédure identique à celle réalisée pour la méthode des disques, une bandelette à gradient de concentration de témocilline (E-test®, BioMérieux, SA, Marcy l'Etoile, France) était déposée. La gélose était incubée en aérobiose à 35 °C ±2 °C pendant 16 h à 24 h. La CMI était déterminée par lecture directe sur l'échelle graduée à l'intersection de l'ellipse d'inhibition et de la bandelette, selon les recommandations du fabricant.

Tableau 7 : Diamètres et concentrations critiques de la témocilline selon trois normes en vigueur (140,179,180)

Référentiel	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S	R	S	R
CA-SFM	≤ 8	> 8	≥ 20	< 20
Fuchs <i>et al.</i>	≤ 16	> 16	≥ 15	< 15
BSAC	≤ 32	> 32	≥ 12	< 12

S : souche catégorisée comme sensible ; R : souche catégorisée comme résistante ; CA-SFM : comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie ; BSAC : British Society for Antimicrobial Chemotherapy

Figure 4 : Illustration des deux méthodes d'estimation de la sensibilité de la témocilline utilisées en routine et dans l'étude

Estimation de la sensibilité à la témocilline par la méthode des disques



Estimation de la CMI par E-test®



TEM, TMO : témocilline ; CMI : concentration minimale inhibitrice

- *Enfin, une mesure de la CMI de la témocilline par dilution en milieu gélosé solide selon la méthode de Steers (181)*

Cette méthode consiste à utiliser une boîte de Pétri de vaste dimension (récipient carré de 12 cm de côté) contenant une concentration fixe de l'antibiotique à tester et à la surface de laquelle sont déposés de petits inoculats correspondant chacun à une souche différente. Des boîtes contenant chacune une concentration différente d'antibiotique sont ainsi préparées pour avoir toute une gamme d'évaluation de la CMI. Cette méthode de référence a pour inconvénient la lourdeur de la préparation des géloses dont la péremption est brève et qui doivent être nécessairement préparées à la demande (absence de commercialisation), mais pour avantage de permettre de tester exactement dans les mêmes conditions expérimentales plusieurs dizaines de souches bactériennes à la fois. Cent microlitres de l'inoculum bactérien étaient distribués dans deux puits différents d'une microplaque de 96 puits pour chaque souche (soit au maximum 48 souches différentes par microplaque). Les géloses préalablement préparées étaient ensuite inoculées à l'aide d'un répliqueur manuel pour microplaque 96 puits (Boekel Scientific, Feasterville, USA) délivrant une concentration finale de 10^4 UFC/spot, puis incubées en aérobiose à $35 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$ pendant 16 h à 24 h. La CMI était définie comme la valeur de la concentration de témocilline contenue dans la première gélose inhibant la croissance visible de la souche après incubation.

3.1.3. Définition de la divergence entre les tests

Les résultats obtenus à l'aide des trois différentes méthodes étaient comparés. Une erreur majeure était définie comme la catégorisation en résistante par une méthode de routine d'une souche catégorisée sensible par la méthode de référence. Une erreur très majeure (terme dérivé de « very major error » de la nomenclature anglo-saxonne reprise par toutes les instances) était définie comme la catégorisation en sensible par une méthode de routine d'une souche résistante par la méthode de référence.

3.1.4. Contrôles qualité

Pour chaque série de mesures de CMI de la témocilline par dilution en milieu gélosé, deux souches contrôle étaient utilisées, l'une valant à l'échelon international (*E. coli* ATCC25922) et l'autre de provenance interne (*E. coli* CFT073).

Pour chaque souche la différence entre l'estimation de la CMI par bandelette et la mesure de la CMI par dilution en milieu gélosé a été quantifiée. Les souches pour lesquelles la valeur absolue de cette différence était supérieure à 4 mg/L ont fait l'objet d'une deuxième série de mesures afin de s'assurer de l'absence d'erreur dans les procédures expérimentales.

3.1.5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques et les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R version 3.3.1, R foundation for Stastitical Computing, 2016, <http://www.R-project.org>). Les proportions ont été comparées à l'aide du test du Khi-2 ou du test exact de Fisher selon la taille des effectifs. Les données qualitatives continues ont été exprimées (sauf mention contraire) en moyenne (\pm écart type) et comparées à l'aide du test t de Student. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative (risque alpha).

3.2. Résultats

3.2.1. Population

Le tableau 8 résume les caractéristiques démographiques et cliniques des 820 patients. Sur l'ensemble de la cohorte de 820 cas (613 dans la cohorte Ville, 207 dans la cohorte hôpital), l'âge moyen des patients était de 55 ans et 82,6 % étaient des femmes, la majorité (51,9 %) des souches était responsable de cystites (simple ou à risque de complication), 48 (5,9 %) diagnostics n'ayant pu être relevés. Les deux cohortes n'étaient pas semblables avec pour la cohorte Ville un âge moyen plus élevé (56,7 ans contre 50,5 ans, $p < 0,01$) et une féminisation encore plus forte (85,6 % contre 73,4 %, $p < 0,01$). Les souches de la cohorte Ville étaient plus souvent responsables de CS (36,5 % contre 5,3 %, $p < 0,01$), ou compliquées (29,0 % contre 5,8 %, $p < 0,01$), alors qu'elles étaient plus souvent responsables d'IU parenchymateuses dans la cohorte Hôpital : PNA simple (17,4 % contre 6,4 %, $p < 0,01$), PNA à risque de complication (9,2 % contre 2,1 %, $p < 0,01$), ou IUM (17,9 % contre 9,5 %, $p < 0,01$).

3.2.2. Souches bactériennes

Au total 820 entérobactéries ont été analysées, dont 86,6 % de *E. coli*, 5,4 % de *Klebsiella spp.* et 3,5 % de *Proteus mirabilis*. La proportion de *E. coli* ne différait pas entre les deux cohortes alors que *Klebsiella spp.* était plus fréquemment isolée dans la cohorte Hôpital (8,2 % contre 4,4 %, $p = 0,04$) et inversement *Citrobacter koseri* dans la cohorte Ville (2 % contre 0 %, $p = 0,04$). Le pourcentage de souches productrices de BLSE était de 5 % sur l'ensemble du souche et ne différait pas entre les cohortes. (Tableau 9)

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et cliniques des 820 patients

	Cohorte			P
	Totale (n=820)	Ville (n=613)	Hôpital (n=207)	
Age (années)				
Extrêmes	0 - 95	0 - 93	0 - 95	
Moyenne	55,2	56,7	50,5	<0,01
Sexe féminin	677 (82,6 %)	525 (85,6 %)	152 (73,4 %)	<0,01
Entité clinique				
Bactériurie asymptomatique	147 (17,9 %)	59 (9,6 %)	88 (42,5 %)	<0,01
Cystite simple ou récidivante	235 (28,7 %)	224 (36,5 %)	11 (5,3 %)	<0,01
Cystite à risque de complication	190 (23,2 %)	178 (29,0 %)	12 (5,8 %)	<0,01
PNA simple	55 (6,7 %)	33 (5,4 %)	22 (10,6 %)	0,02
PNA à risque de complication	47 (5,7 %)	16 (2,6 %)	31 (15,0 %)	<0,01
Infection urinaire masculine	97 (11,8 %)	59 (9,6 %)	38 (18,4 %)	<0,01
Donnée manquante	49 (5,9%)	44 (7,2 %)	5 (2,4 %)	0,01

PNA : pyélonéphrite aiguë

Tableau 9 : Répartition des espèces bactériennes et de la production de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) selon la cohorte

	Cohorte			P
	Totale (n=820)	Ville (n=613)	Hôpital (n=207)	
Espèce bactérienne				
<i>Escherichia coli</i>	710 (86,6 %)	531 (86,6 %)	179 (86,5 %)	0,96
<i>Klebsiella spp.</i>	44 (5,4 %)	27 (4,4 %)	17 (8,2 %)	0,04
<i>Proteus mirabilis</i>	29 (3,5 %)	26 (4,2 %)	3 (1,4 %)	0,08
<i>Citrobacter koseri</i>	12 (1,5 %)	12 (2 %)	0 (0 %)	0,04
<i>Enterobacter spp.</i>	12 (1,5 %)	9 (1,5 %)	3 (1,4 %)	1
<i>Morganella morganii</i>	6 (0,7 %)	4 (0,7 %)	2 (1 %)	0,65
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (0,2 %)	2 (0,3 %)	0 (0 %)	1
<i>Raoultella spp.</i>	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (0,5 %)	0,44
<i>Serratia marcescens</i>	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (0,5 %)	0,44
<i>Providencia stuartii</i>	1 (0,1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0,25
Souche productrice de BLSE	41 (5 %)	28 (4,6 %)	13 (6,3 %)	0,33

3.2.3. Taux de sensibilité à la témocilline selon les concentrations critiques

La distribution de la CMI de la témocilline mesurée par dilution en milieu gélosé est représentée sur la figure 5. Les valeurs des CMI₅₀ (concentration nécessaire pour inhiber 50 % des isolats) et CMI₉₀ (concentration nécessaire pour inhiber 90 % des isolats) de la témocilline vis-à-vis de l'ensemble des souches étaient de respectivement 3 mg/L et 6 mg/L. Le taux de sensibilité à la témocilline était de 99,4 % pour une concentration critique à 8 mg/L et de 100 % pour des concentrations critiques de 16 mg/L et 32 mg/L. Au total, 5 souches étaient résistantes à la témocilline selon la concentration critique la plus exigeante (8 mg/L), les caractéristiques microbiologiques et cliniques associées à ces souches étant représentées dans le tableau 10.

3.2.4. Fiabilité des différentes méthodes

3.2.4.1. Contrôles qualité

Les valeurs moyennes des CMI de la témocilline vis-à-vis des souches de contrôle qualité étaient de 7,1 mg/L ($\pm 1,0$ mg/L) pour *E. coli* ATCC25922 et de 5,8 mg/L ($\pm 1,5$ mg/L) pour *E. coli* CFT073, correspondant à des coefficients de variation respectivement de 14,4 % et 24,9 %.

La moyenne de la différence entre l'estimation de la CMI par bandelette à gradient de concentration et la mesure par dilution en milieu gélosé était de 0,5 mg/L ($\pm 1,2$ mg/L), sa distribution est représentée sur la figure 6. Après une première série de mesures, la différence entre ces deux méthodes était supérieure ou égale à 4 mg/L (en valeur absolue) pour 26 souches. Après une deuxième série de mesures, 8 de ces 26 souches gardaient une différence au-delà de ce seuil ; parmi ces souches une seule était productrice de BLSE (12,5 %).

Figure 6 : Distribution de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la témocilline mesurée par dilution en milieu gélosé sur l'ensemble de la cohorte (n=820)

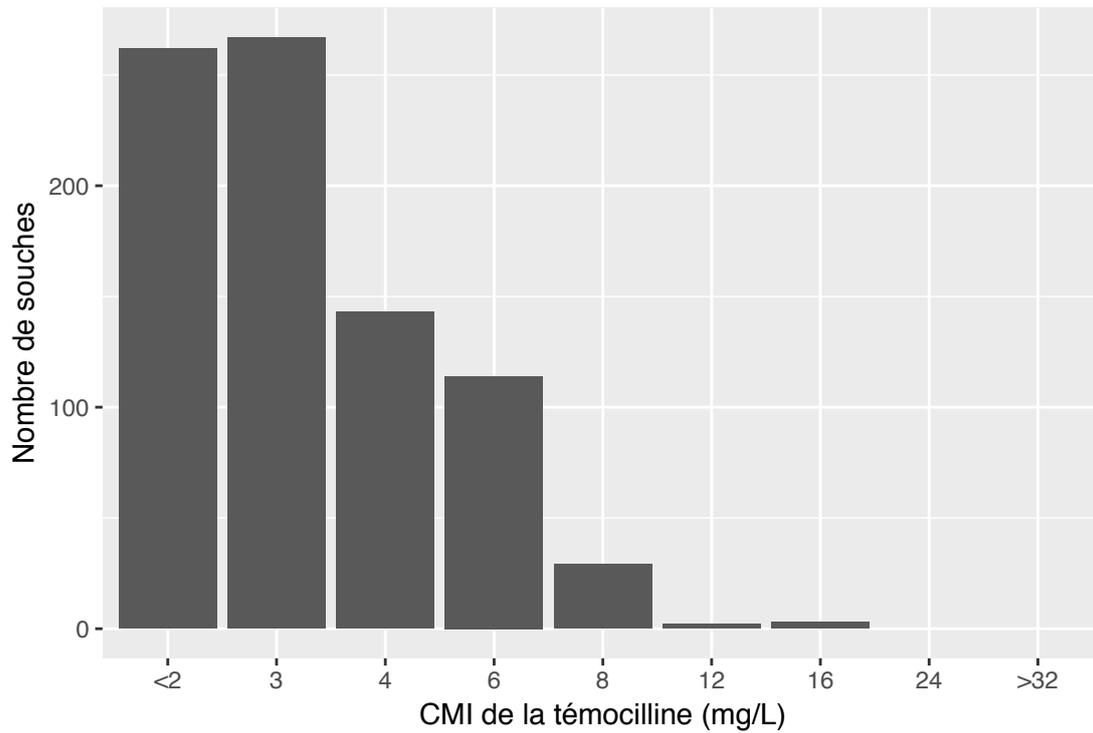


Tableau 10 : Caractéristiques microbiologiques et cliniques des 5 cas à souches résistantes à la témocilline (pour la concentration critique de 8 mg/L)

Cas	Caractéristiques microbiologiques			Caractéristiques cliniques			
	Espèce	CMI de la témocilline (mg/L)	Production de BLSE	Age (années)	Sexe	Entité clinique	Cohorte
1	<i>Enterobacter spp.</i>	16	Oui	79	Masculin	Bactériurie asymptomatique	Ville
2	<i>Escherichia coli</i>	16	Non	2	Féminin	PNA à risque de complication	Ville
3	<i>Escherichia coli</i>	16	Non	29	Féminin	Cystite à risque de complication	Hôpital
4	<i>Escherichia coli</i>	12	Oui	84	Féminin	Donnée manquante	Hôpital
5	<i>Escherichia coli</i>	12	Non	53	Masculin	Infection urinaire masculine	Hôpital

CMI : concentration minimale inhibitrice ; BLSE : β -lactamase à spectre étendu ; PNA : pyélonéphrite aiguë

Figure 5 : Distribution en proportion de souches (n=820) de la différence entre la concentration minimale inhibitrice de la témocilline estimée par E-test® et par dilution en milieu gélosé

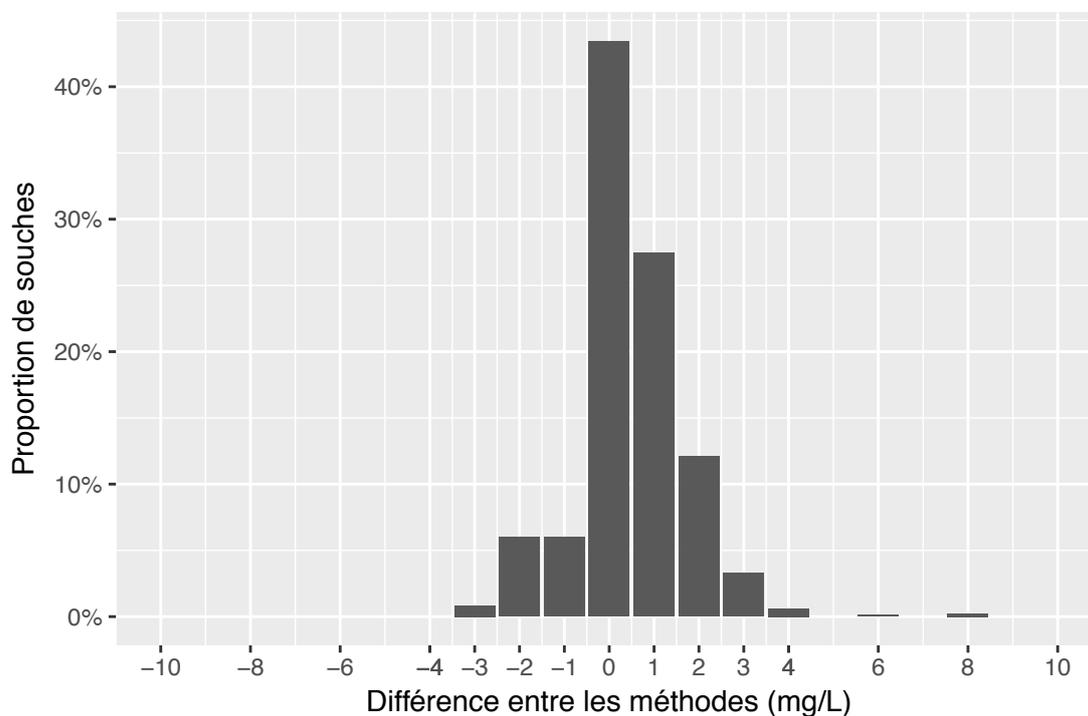


Tableau 11 : Taux d'erreur dans la catégorisation de la sensibilité à la témocilline pour 820 souches d'entérobactéries selon la méthode d'analyse et la concentration critique (cC) retenue

Méthode	Erreur majeure (%) ^a			Erreur très majeure (%) ^b		
	Cc (mg/L)			Cc (mg/L)		
	8	16	32	8	16	32
Disques	0,9	0	0	0	0	0
E-test®	0,7	0,1	0	0	0	0

a : souche catégorisée résistante alors que catégorisée sensible par la méthode de référence ;
 b : souche catégorisée sensible alors que catégorisée résistante par la méthode de référence

3.2.4.2. Concordance entre les méthodes de détermination de la sensibilité à la témocilline

Le tableau 11 résume les discordances de catégorisation de la sensibilité à la témocilline en fonction des méthodes et des concentrations critiques. Les taux de discordance entre les méthodes étaient faibles, inférieur à 1 % quelle que soit la méthode ou la concentration critique utilisée, avec aucune erreur très majeure observée.

3.2.5. Facteurs influençant le taux de sensibilité

3.2.5.1. Facteurs démographiques et entité clinique

Il n'était pas observé d'influence de l'âge, ou du sexe des patients sur le pourcentage de sensibilité à la témocilline. De plus, il n'était pas noté de différence de sensibilité à la témocilline selon l'entité clinique, et ce même quand il était comparé les infections aux colonisations, les infections simples aux infections à risque de complication, ou les infections parenchymateuses aux cystites (Tableau 12).

3.2.5.2. Espèces bactériennes, production de BLSE et co-résistance

Le tableau 13 présente les valeurs des CMI₅₀, CMI₉₀ et le taux de sensibilité à la témocilline (selon la concentration critique la plus exigeante : CMI \leq 8 mg/L) en fonction de l'espèce bactérienne, de la production ou non de BLSE et des différentes co-résistances. Le taux de sensibilité à la témocilline ne différait pas entre les espèces bactériennes. Les souches productrices de BLSE étaient significativement moins sensibles à la témocilline que les souches non productrices de BLSE (95,1 % contre 99,6 %, p=0,02). Parmi les co-résistances, seule une résistance aux C3G était associée à une sensibilité plus faible à la témocilline (94,9 % contre 99,7 %, p=0,01). Le tableau 14 résume la distribution des CMI mesurées par dilution en milieu gélosé vis-à-vis des souches productrices de BLSE, ainsi que le taux de sensibilité à la témocilline de ces souches selon la méthode et la concentration critique utilisées.

Tableau 12 : Sensibilité à la témocilline d'après la méthode de référence de 820 entérobactéries responsables d'IU communautaire selon les caractéristiques démographiques et l'entité clinique

	CMI (mg/L)			Pourcentage de sensibilité ^a	P
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Extrêmes		
Age					
<15 ans (n=55)	3	6	≤2-16	98,2	NS
15-65 ans (n=436)	3	6	≤2-16	99,5	
>65 ans (n=329)	3	6	≤2-16	99,4	
Sexe					
Masculin (n=143)	3	6	≤2-16	98,6	0,21
Féminin (n=677)	3	6	≤2-16	99,6	
Entité clinique					
Bactériurie asymptomatique (n=147)	3	6	≤2-16	99,3	0,26
Cystite simple ou récidivante (n=235)	3	6	≤2-8	100	
Cystite à risque de complication (n=190)	3	6	≤2-16	99,5	
PNA simple (n=55)	3	6	≤2-8	100	
PNA à risque de complication (n=47)	3	6	≤2-16	97,9	
Infection urinaire masculine (n=97)	3	6	≤2-12	99,0	
Donnée manquante (n=49)	3	6	≤2-12	98,0	
Infection					
Oui (n=624)	3	6	≤2-16	99,5	0,57
Non (n=147)	3	6	≤2-16	99,3	
Infection parenchymateuse					
Oui (n=199)	3	6	≤2-16	99,0	0,23
Non (n=425)	3	6	≤2-16	99,8	
Infection à risque de complication					
Oui (n=290)	3	6	≤2-16	99,1	0,25
Non (n=334)	3	6	≤2-8	100,0	

a : pour une concentration critique de 8 mg/L ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; CMI₅₀ : concentration nécessaire pour inhiber 50 % des isolats ; CMI₉₀ : concentration nécessaire pour inhiber 90 % des isolats ; PNA : pyélonéphrite aiguë

Tableau 13 : Sensibilité à la témocilline d'après la méthode de référence de 820 entérobactéries responsables d'IU communautaire selon les principales espèces bactériennes isolées, la production de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) et les co-résistances

Espèce bactérienne	CMI (mg/L)			Pourcentage de sensibilité ^a	P
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Extrêmes		
Total (n=820)	3	6	≤2-16	99,4	
<i>Escherichia coli</i> (n=710)	3	6	≤2-16	99,4	
<i>Klebsiella spp.</i> (n=44)	2	4	≤2-8	100	NS
<i>Proteus mirabilis</i> (n=29)	2	2	≤2	100	
<i>Citrobacter koseri</i> (n=12)	2	4	≤2-4	100	
<i>Enterobacter spp.</i> (n=12)	3	6	≤2-16	91,7	
Phénotype de résistance					
BLSE négatif (n=779)	3	6	≤2-16	99,6	0,02
BLSE positif (n=41)	4	6	≤2-16	95,1	
AMX-S (n=372)	3	6	≤2-12	99,7	0,63
AMX-R (n=446)	3	6	≤2-16	99,3	
AMC-S, cystite (n=741)	3	6	≤2-16	99,7	0,23
AMC-R, cystite (n=67)	4	8	≤2-12	98,5	
AMC-S, systémique (n=672)	3	6	≤2-16	99,7	0,12
AMC-R, systémique (n=126)	4	6	≤2-16	98,4	
C3G-S (n=778)	3	6	≤2-16	99,7	0,01
C3G-R (n=39)	4	8	≤2-16	94,9	
SXT-S (n=612)	3	6	≤2-16	99,5	0,60
SXT-R (n=202)	3	6	≤2-16	99,0	
NAL-S (n=688)	3	6	≤2-16	99,6	0,60
NAL-R (n=122)	4	6	≤2-16	99,2	
CIP-S (n=733)	3	6	≤2-16	99,6	0,35
CIP-R (n=84)	4	6	≤2-16	98,8	

a : pour une concentration critique de 8 mg/L ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; CMI₅₀ : concentration nécessaire pour inhiber 50 % des isolats ; CMI₉₀ : concentration nécessaire pour inhiber 90 % des isolats ; NS : non significatif ; S : sensible ; R : résistant ; AMX : amoxicilline ; AMC : amoxicilline-acide clavulanique ; C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération ; SXT : cotrimoxazole ; NAL : acide nalidixique ; CIP : ciprofloxacine

Tableau 14 : Distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et taux de sensibilité de la témocilline selon les méthodes et les concentrations critiques vis-à-vis des 41 souches productrices de β -lactamase à spectre étendu

Espèces	Distribution des CMI (mg/L) selon la méthode de référence (Ref.) (nombre d'isolat par valeur)								Pourcentage de sensibilité à la témocilline selon la concentration critique (Cc) et la méthode								
									Cc = 8 mg/L			Cc = 16 mg/L			Cc = 32 mg/L		
	≤ 2	3	4	6	8	12	16	≥ 32	Ref.	Disque	E-Test®	Ref.	Disque	E-Test®	Ref.	Disque	E-Test®
Toutes (n=41)	5	9	13	10	2	1	1	0	95,1	90,2	92,7	100	100	100	100	100	100
<i>Escherichia coli</i> (n=37)	4	8	12	10	2	1	0	0	97,3	91,9	94,6	100	100	100	100	100	100
<i>Klebsiella spp.</i> (n=3)	1	1	1	0	0	0	0	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Enterobacter spp.</i> (n=1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	100	100	100	100	100	100

Les taux de sensibilité à la témocilline des souches productrices de BLSE (avec la concentration critique la plus exigeante : CMI \leq 8 mg/L) étaient de 95,1 % selon la méthode de référence, de 92,7 % selon la méthode des bandelettes et de 90,2 % selon la méthode des disques. Aucune souche productrice de BLSE n'était résistante à la témocilline pour une concentration critique de 16 mg/L.

3.2.6. Comparaison aux autres molécules recommandées selon l'entité clinique

Le tableau 15 résume le taux de sensibilité de différent antibiotique vis-à-vis de l'ensemble des souches de la cohorte et selon l'entité clinique. Toutes entités cliniques confondues, les taux de sensibilité à la fosfomycine, à la nitrofurantoïne, aux C3G et à la ciprofloxacine étaient respectivement de 98,1 %, 93,5 %, 95,2 %, 89,7 %. Chez les souches responsables d'infections parenchymateuses, le taux de sensibilité aux C3G était de 93,4 % ($p < 0,05$ comparé à la témocilline), tandis qu'il était observé des différences entre FQ avec un taux de sensibilité de 92,0 % pour la lévofloxacine contre 89,3 % pour la ciprofloxacine et 83,8 % pour l'ofloxacine.

3.2.7. Description des co-résistances

Pour les souches résistantes à la lévofloxacine, seulement 66,7 % étaient sensibles aux C3G (36,1 % des souches résistantes à la lévofloxacine étaient productrice de BLSE) tandis que 98,8 % restaient sensibles à la témocilline.

Pour les souches résistantes aux C3G, seulement 38,4 % étaient sensibles à la lévofloxacine tandis que 94,9 % restaient sensibles à la témocilline.

Tableau 15 : Sensibilité à la témocilline d'après la méthode de référence de 820 entérobactéries responsables d'IU communautaire selon les caractéristiques démographiques et l'entité clinique

	CMI (mg/L)			Pourcentage de sensibilité ^a	P
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Extrêmes		
Age					
<15 ans (n=55)	3	6	≤2-16	98,2	NS
15-65 ans (n=436)	3	6	≤2-16	99,5	
>65 ans (n=329)	3	6	≤2-16	99,4	
Sexe					
Masculin (n=143)	3	6	≤2-16	98,6	0,21
Féminin (n=677)	3	6	≤2-16	99,6	
Entité clinique					
Bactériurie asymptomatique (n=147)	3	6	≤2-16	99,3	0,26
Cystite simple ou récidivante (n=235)	3	6	≤2-8	100	
Cystite à risque de complication (n=190)	3	6	≤2-16	99,5	
PNA simple (n=55)	3	6	≤2-8	100	
PNA à risque de complication (n=47)	3	6	≤2-16	97,9	
Infection urinaire masculine (n=97)	3	6	≤2-12	99,0	
Donnée manquante (n=49)	3	6	≤2-12	98,0	
Infection					
Oui (n=624)	3	6	≤2-16	99,5	0,57
Non (n=147)	3	6	≤2-16	99,3	
Infection parenchymateuse					
Oui (n=199)	3	6	≤2-16	99,0	0,23
Non (n=425)	3	6	≤2-16	99,8	
Infection à risque de complication					
Oui (n=290)	3	6	≤2-16	99,1	0,25
Non (n=334)	3	6	≤2-8	100,0	

a : pour une concentration critique de 8 mg/L ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; CMI₅₀ : concentration nécessaire pour inhiber 50 % des isolats ; CMI₉₀ : concentration nécessaire pour inhiber 90 % des isolats ; PNA : pyélonéphrite aiguë

Tableau 16 : Pourcentage de sensibilité à différents antibiotiques de 820 entérobactéries responsables d'infection urinaire (IU) communautaire

	Sensibilité aux différents antibiotiques				
	TEM	C3G	CIP	OFL	LVX
Tout diagnostic (n=820)	99,4	95,2	89,7	85,3	91,2
IU parenchymateuse (n=199)	99,0	93,4	89,3	83,8	92,0
PNA simple (n=55)	100	96,4	98,2	89,1	100,0
PNA à risque de complication (n=47)	97,9	95,7	87,0	83,0	87,2
Infection urinaire masculine (n=97)	99,0	90,6	85,4	81,0	89,7
IU parenchymateuse à risque de complication (n=144)	98,6	92,3	85,9	81,8	88,9

TEM : témocilline ; C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération ; CIP : ciprofloxacine ; OFL : ofloxacine, LVX : lévofloxacine ; PNA : pyélonéphrite aiguë

4. Discussion

L'étude originale présentée ici a pour principaux enseignements (i) d'une part un taux de sensibilité exceptionnellement élevé à la témocilline des entérobactéries responsables d'IU communautaires, y compris pour les souches multi-résistantes à d'autres classes thérapeutiques et en appliquant les normes les plus exigeantes de concentrations critiques, (ii) et d'autre part une très grande fiabilité de deux méthodes disponibles en routine en France pour évaluer l'activité comparativement à la référence utilisée pour valider l'enregistrement. Ces résultats, qui se montrent plus favorables que certaines données de la littérature, permettent de discuter la place de la molécule dans les recommandations de prise en charge des IU y compris en stratégie probabiliste.

Taux de sensibilité exceptionnellement élevé des entérobactéries responsables d'IU communautaires

Alors que notre cohorte reflétait parfaitement l'épidémiologie des IU communautaires, incluant une majorité de femmes (82 %), de patients entre 15 et 65 ans (53 %), de cystites (simple, récidivante ou à risque de complication chez 52 % de la série) et d'infections à *E. coli* (87 %), le taux de sensibilité à la témocilline était exceptionnellement élevé (99,4 %), même en appliquant la concentration critique la plus stricte (≤ 8 mg/L). Ce taux s'avère bien plus favorable que les rares données de la littérature.

Une étude a rapporté la sensibilité de 346 souches de *E. coli* isolées d'ECBU ou d'hémoculture issues de 12 hôpitaux de Corée du Sud sur la période 2010-2011 (182). Une méthode était utilisée – la bandelette à gradient de concentration – rapportant des taux de sensibilité de 89,3 %, 96,8 %, et 98,3 % pour des concentrations critiques de respectivement 8 mg/L, 16 mg/L, et 32 mg/L (pour rappel ces taux, évalués selon la même méthode, étaient de 98,7 %, 99,9 % et

100 % selon les mêmes concentrations critiques dans notre série). Pourquoi de telles différences entre deux séries (9,4 % au seuil de 8 mg/L) ? La série coréenne intégrait probablement des IU associées aux soins alors qu'il s'agissait dans le présent travail d'un critère d'exclusion. Pour autant le souchier asiatique ne comportait pas une forte prévalence de bactéries multi-résistantes : 6,5 % d'isolats producteurs de BLSE, une valeur à peine supérieure aux 5 % de notre série. Il ne peut être exclu une composition un peu différente des bandelettes (les réactifs de laboratoire connaissent d'importantes variations de production de par le monde pouvant influencer les résultats) (183), ou une lecture divergente, la valeur de sensibilité n'étant pas si aisée à arrêter (avec des variations entre opérateurs déjà décrites) (184).

Une équipe de Hong Kong a récemment présenté en congrès (185), le taux de sensibilité à la témocilline, évalué par une méthode de référence (microdilution en milieu liquide) de 613 entérobactéries dont 310 isolées d'hémocultures et 303 isolées d'urines. Il s'avérait de 93 % selon une concentration critique de 8 mg/L. Cependant la proportion de souches productrices de BLSE était bien plus élevée : 23,2 %. De façon notable, la totalité des isolats urinaires était sensible à la témocilline selon une concentration critique de 32 mg/L, comme retrouvé dans notre série.

Activité préservée sur les souches mutli-résistantes à d'autres antibiotiques

Dans notre série, la témocilline gardait une activité sur les souches résistantes à d'autres antibiotiques. Ainsi, 98,8 % des souches résistantes à la lévofloxacine restaient sensibles à la témocilline selon une concentration critique de 8 mg/L. Bien que la production de BLSE fût significativement associée à un plus faible taux de sensibilité à la témocilline, la molécule gardait une activité vis-à-vis des souches productrices de BLSE, avec des taux de sensibilité de 95,1 % et 100 % pour des concentrations critiques de respectivement 8 mg/L, et supérieure ou égale à 16 mg/L.

Ce résultat diffère grandement de ceux précédemment publiés. Ainsi, dans l'étude coréenne précédemment citée, les souches de *E. coli* productrices de BLSE avaient un taux de sensibilité à la témocilline de 87,5 % (selon une concentration critique de 16 mg/L). De plus, dans une étude réalisée sur 100 isolats de *E. coli* producteur de BLSE responsable d'IU chez des patients hospitalisés en France sur la période 2009-2010, le taux de sensibilité à la témocilline était de 61 % (concentration critique de 8 mg/L) (146). Des communications récentes en congrès confirment également des taux de sensibilité à la témocilline vis-à-vis des EBLSE moins favorables que dans notre étude : de 65 % à 75 % de sensibilité pour une concentration critique de 8 mg/L selon les séries (186–188).

D'autres études, non centrées sur les prélèvements urinaires, ont également retrouvé des taux de sensibilité à la témocilline sur les souches EBLSE moins favorables que dans notre cohorte de 71,4 % à 93,7 % (concentration critique de 8 mg/L) (147–149,154).

Ces différences peuvent être expliquées par la multitude des méthodes utilisées (bandelette à gradient de concentration, méthodes automatisées, mesures par dilution en milieu liquide ou solide), la variabilité entre centre et parfois aussi la concentration critique utilisée. En effet, du fait de la distribution des CMI de la témocilline vis-à-vis des EBLSE un nombre plus important de ces souches se trouvent dans une zone dite « bordure » (autour de la valeur de la concentration critique) lorsque la concentration critique est de 8 mg/L. Dès lors, une variation dans l'estimation des CMI vis-à-vis de ces souches engendre une différence dans la catégorisation sensible ou résistante. Ainsi, le taux de sensibilité à la témocilline est plus concordant avec celui observé dans notre étude lorsqu'une concentration critique de 16 mg/L est utilisée : 92 % dans la série française portant sur 100 EBSLE (146), 96 % dans une série portant sur 96 EBLSE (189) contre 100 % dans notre cohorte.

Schéma posologique adapté aux IU communautaires

Comme inscrit dans le résumé des caractéristiques du produit et rappelé dans l'introduction, il existe actuellement un débat concernant le schéma posologique optimal de la témocilline. Même si l'AMM laisse une place au schéma de 1 g q12 h, il est préféré une posologie de 2 g q12 h et discuté un schéma de 2 g q8 h. En l'absence d'étude comparant ces deux derniers schémas posologiques et dans l'attente de résultats d'une étude en cours, évaluant l'efficacité d'un traitement par témocilline à la dose de 2 g q8 h pour les IU à EBLSE (étude TEMO-ESBL, NCT02681263 [clinicaltrial.gov]), les débats sont basés sur les données de PC/PD et d'épidémiologie.

Ainsi, une des forces de notre cohorte est d'inclure un échantillon non biaisé, contrairement aux autres études, et donc représentatif des entérobactéries actuellement responsables des IU communautaires en France.

Nos données montrent qu'un nombre important de souches sont très sensibles à la témocilline. En effet, la CMI de la témocilline était inférieure ou égale à 2 mg/L, 3 mg/L, et 4 mg/L pour respectivement 32 %, 65 %, et 82 % des souches. Et ce même vis-à-vis des EBLSE, pour lesquels une CMI inférieure ou égale à 2 mg/L, 3 mg/L, et 4 mg/L était retrouvée respectivement pour 12 %, 34 % et 65 % des souches.

Or, même en utilisant les données de PC/PD récentes, issues des malades les plus sévères et donc les moins favorables du fait d'une grande variabilité de ces paramètres, les probabilités de succès thérapeutique sur des souches très sensibles sont élevées avec un schéma posologique de 2 g q12 h. Ainsi, en utilisant la simulation de Monte Carlo réalisée par De Jongh *et al.* (166), un objectif de %fT>CMI de 50 % (objectif associé à un effet bactéricide *in vivo*) (190) serait atteint avec une probabilité de 95 % (borne inférieure de l'intervalle de confiance) pour 96 % des souches de notre cohorte avec une posologie de 2 g q12 h.

Si de fortes doses de 2 g q8 h peuvent permettre de traiter des souches ayant un profil de résistance particulier ou de pallier les variations des paramètres PC/PD chez les malades de réanimation (notamment à l'aide de perfusion continue) (167), de telles posologies ne semblent pas nécessaires, d'après nos données, pour couvrir la très grande majorité des souches responsables d'IU communautaires.

De surcroît, un schéma posologique en trois injections par jour est difficilement compatible avec une prise en charge ambulatoire, et pourrait donc en limiter l'usage au profit des carbapénèmes notamment vis-à-vis des EBLSE. En effet, les alternatives orales pour le traitement des EBLSE étant peu fréquentes (70 % de résistance aux FQ et 66 % de résistance au cotrimoxazole chez EBLSE dans notre cohorte), l'ertapénème (carbapénème à longue demi-vie plasmatique, et à prescription uni-quotidienne) est un choix fréquemment fait par les prescripteurs permettant une prise en charge ambulatoire (191,192).

Enfin, pour les malades les moins sévères ou sur les souches les plus sensibles, des posologies moindres de témocilline (telles que 2 g ou 4 g q24h) notamment en relai (après une prescription initiale aux posologies standard) mériteraient d'être évaluées. En effet les valeurs médianes des $\%fT > CMI$ pour une dose de témocilline de 2 g q24 h sont de 54 % et 70 % pour des CMI de 4 mg/L et 2 mg/L (166).

Données épidémiologiques confortant les données expérimentales et cliniques pour la définition de la concentration critique de témocilline

Aux questionnements sur les posologies optimales, s'ajoutent des débats concernant les concentrations critiques dichotomisant les souches sensibles des résistantes à la témocilline, avec trois concentrations critiques actuellement coexistantes : 8 mg/L, 16 mg/L, et 32 mg/L.

La définition des concentrations critiques par les sociétés savantes intègre plusieurs paramètres : données de pharmacocinétique (concentration et diffusion dans différents sites de l'antibiotique), données de pharmacodynamie explorées notamment à l'aide de modèles *in vivo* (mécanisme d'action de l'antibiotique vis-à-vis de la bactérie), des données cliniques (en étudiant les facteurs de risque d'échec thérapeutique), des données épidémiologiques intégrant la distribution des CMI permettant de définir une valeur appelée cut-off épidémiologique.

Le cut-off épidémiologique d'un antibiotique est la CMI la plus élevée des souches sans mécanisme de résistance phénotypiquement exprimé et donc la CMI la plus élevée de la distribution sauvage. Ainsi, dans notre série la valeur maximale de CMI dans le groupe n'exprimant pas de BLSE était de 16 mg/L. Pour l'espèce *E. coli*, une valeur de 32 mg/L est retrouvée dans des séries anciennes non centrées sur les prélèvements urinaires (tableau 5, page 27). Cette valeur du cut-off épidémiologique est en adéquation à la fois avec les études expérimentales ayant retrouvé une efficacité *in vivo* de la témocilline jusqu'à une CMI de 16 mg/L (ou rapporté à une exposition antibiotique correspondant à une CMI de 16mg/L) (155,165), et également avec les données cliniques de l'étude de Balakrishan *et al*, dans laquelle la concentration critique utilisée était 16 mg/L, et où il a été observé une efficacité clinique et microbiologique de 100 % dans le sous-groupe de patients souffrant d'IU et recevant un traitement par témocilline à la dose de 2 g q12 h.

Très grande fiabilité des méthodes d'antibiogramme utilisées en routine comparativement à la référence

En effet, les taux d'erreur (majeure et très majeure) des deux méthodes utilisables en routine (diffusion en milieu gélosé par la méthode des disques, et bandelette à gradient de concentration) étaient très faibles dans notre étude (<1 % pour les erreurs majeures, 0 % d'erreurs très majeures) même pour la concentration critique la plus stricte (≤ 8 mg/L). Or plus le niveau d'exigence est élevé, plus il faut anticiper d'éventuelles discordances dans la catégorisation sensible intermédiaire ou résistante entre deux méthodes. Cette excellente concordance entre les méthodes de routine et la méthode de référence va là aussi à l'encontre de résultats précédemment publiés.

En effet, Rodriguez-Villalobos *et al.* ont évalué en Belgique trois méthodes de détermination de la sensibilité à la témocilline en routine : diffusion en milieu gélosé par méthode des disques, bandelette à gradient de concentration, et automate en milieu liquide (système automatisé Vitek®2 de BioMérieux actuellement non disponible en France), comparativement à une méthode de référence (dilution en milieu gélosé) (176). Cent-cinquante-trois souches de *E. coli* ont été étudiées. Pour une concentration critique de 8 mg/L, il était observé un taux d'erreur de 14 % (dont 2 % d'erreur très majeure) avec les bandelettes à gradient de concentration et de 15 % (dont 4 % d'erreur très majeure) avec l'automate. En évaluant un soucier de 264 entérobactéries avec la concentration critique de 8 mg/L, Patel *et al.* ont aussi observé des taux d'erreur importants comparativement à une référence (microdilution en milieu liquide) : 4 % avec les bandelettes à gradient de concentration, et surtout 36 % avec un automate distinct du précédent (système PHOENIX™ de Becton Dickinson, également non disponible en France à ce jour) (177). Enfin, un taux d'erreur de 5 % par la méthode des disques a été rapporté dans une autre étude, sur un total de 460 souches, en utilisant la même concentration critique (193).

Une des limites du présent travail est de ne pas avoir évalué la fiabilité d'une méthode automatisée en milieu liquide (Vitek®2, ou PHOENIX®), alors que ces automates sont actuellement largement implantés en France, aussi bien dans les LABM que dans les établissements de santé. Ce manquement est lié au fait que, à l'heure actuelle, aucun automate disponible en France n'est adapté à l'évaluation de la témocilline, antibiotique d'usage encore confidentiel, tandis que le nombre de molécules évaluables n'est pas extensible (l'incorporation d'une nouvelle molécule impliquant la suppression d'une antérieure). Néanmoins des négociations sont en cours avec BioMérieux afin d'évaluer les performances de leur automate sur notre souchier, ceci dans la perspective de l'intégration de la témocilline dans les systèmes automatisés français.

Les taux d'erreur plus importants rapportés dans la littérature comparativement à notre travail pourraient être expliqués par un biais de recrutement des études antérieures, avec une proportion importante de souches possédant des mécanismes de résistance acquis. En effet, 68 % des souches de *E. coli* étudiées par Rodriguez-Villalobos *et al.* étaient productrices de BLSE ou de AmpC, et 18 % des isolats étudiés par Patel *et al.* exprimaient de tels mécanismes de résistance. De même, peu de prélèvements étaient d'origine urinaire (moins de 50 %), et les informations cliniques, notamment le caractère communautaire ou non de ces prélèvements, n'étaient pas précisées. Ces éléments peuvent être à l'origine du biais de sélection d'une proportion importante de souches exprimant des mécanismes de résistance, lesquelles sont plus fréquemment isolées d'infections nosocomiales ou de prélèvements de dépistage, généralement réalisés dans le cadre de surveillance épidémiologique autour d'un cas, ou dans des secteurs d'hospitalisation à haute prévalence d'antibiorésistance (telles que les unités de soins intensifs). Or plus le nombre de souches présentant un mécanisme de résistance est élevé dans un souchier, plus le risque d'erreur de catégorisation est important (notamment quand la concentration critique est proche de la CMI modale des souches présentant un mécanisme de résistance) (194).

Ceci peut être également une des limites de notre étude, comportant un très faible nombre de souches résistantes à la témocilline (selon la méthode de référence). Ainsi, notre travail permet de rendre compte de la fiabilité de deux méthodes utilisables en routine en situation réelle (c.-à-d. évaluée sur une cohorte non biaisée à faible prévalence de souches résistantes) mais de fait surestime très probablement leurs performances intrinsèques. Afin d'évaluer ces dernières, la constitution d'un soucier comportant un nombre identique d'isolats pour chaque valeur de CMI (mesurée par une méthode de référence) est envisagée.

Une des forces de la présente étude est d'avoir comporté un volet qualité, démontrant la bonne reproductibilité de nos procédures expérimentales. En effet, les coefficients de variation de la CMI de la témocilline étaient faibles, et la distribution de la différence entre la CMI mesurée par dilution en milieu gélosé et estimée par bandelette à gradient de concentration montrait une différence ≤ 2 mg/L chez plus de 95% des souches.

Taux de sensibilité de la témocilline supérieur aux molécules de références pour le traitement des IU parenchymateuses

En France, deux classes d'antibiotiques sont recommandées dans le traitement probabiliste des IU communautaires parenchymateuses : les FQ et les C3G.

Le taux de résistance aux FQ dans notre étude était de 10 % chez l'ensemble des souches et de 11 % chez les souches responsables d'IU fébriles. Ce taux de résistance est supérieur au seuil de 10% au-delà duquel il est reconnu qu'il n'est pas acceptable de proposer une molécule pour le traitement probabiliste des IU parenchymateuses (2,12). Néanmoins le taux de résistance aux FQ différait selon la molécule et la présence ou non de FDR de complication ; ainsi il était pour la ciprofloxacine de 1,8 % chez les souches responsables de PNA simple et de 14,1 % chez les souches isolées d'IU parenchymateuse à risque de complication. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans une autre étude ayant évalué la sensibilité de différents antibiotiques chez les femmes hospitalisées pour PNA, le taux de de résistance aux FQ était de 6 % en

l'absence de FDR de complication (91). Un score clinique visant à prédire le risque de résistance aux FQ et incluant plusieurs FDR de résistance aux FQ (sexe masculin, diabète, procédure de soin dans les 3 mois, vie en institution, exposition antérieure aux FQ) est en cours de validation (195). Cette distinction entre IU à risque ou non de complication et l'exposition antérieure aux FQ dans l'évaluation du risque de résistance aux FQ, ont été prises en compte dans les recommandations françaises (2). Ainsi les FQ restent le choix préférentiel pour le traitement ambulatoire des PNA simples, sans exposition à cette classe d'antibiotiques dans les 6 mois. Les FQ offrant les avantages d'une excellente biodisponibilité orale, et de données de haut niveau de preuve quant à leur efficacité dans cette indication (196).

Dans notre série, le taux de résistance aux C3G était de 4,8 % chez l'ensemble des souches, de 6,6 % chez les souches responsables d'IU parenchymateuse, et de 7,7 % chez les souches responsables d'IU parenchymateuse à risque de complication. Ce taux était supérieur à celui observé pour la témocilline (1,4 %) mais restait inférieur au seuil de 10 %, reconnu au niveau international mais défini arbitrairement (12). Bien que l'histoire naturelle sans traitement des IU à risque de complication n'ait pas été rapportée, et qu'au vu de l'hétérogénéité des patients souffrant d'IU parenchymateuse à risque de complication, l'évaluation de la mortalité globale soit difficile pour cette entité (197), certains FDR de complication ont également été retrouvés comme des FDR de mortalité (68,198). De fait les patients souffrant d'IU parenchymateuse à risque de complication sont à la fois ceux chez qui la prévalence de l'antibiorésistance est la plus élevée, et la mortalité la plus lourde (199,200). Aussi, du fait d'une sensibilité préservée, la témocilline pourrait avoir une place dans le traitement probabiliste de tels malades. Cependant les données cliniques quant à son efficacité dans cette indication sont peu nombreuses, anciennes ou issues d'études rétrospectives (171,173–175) contrairement à celles disponibles pour les C3G (201,202).

Faible impact potentiel sur le microbiote intestinal de la témocilline comparativement aux molécules de références

Les dommages collatéraux d'un traitement antibiotique peuvent avoir plusieurs niveaux de lecture. Le premier concerne la capacité d'une molécule à induire une perturbation dans la composition et l'équilibre du microbiote intestinal, dénommée dysbiose, qui a comme répercussion clinique les diarrhées post-antibiotique au rang desquels les ICD représentent l'entité la plus sévère. Le risque d'ICD après un traitement par C3G est élevé, avec un risque relatif à 3,20 (IC95 % : 1,80-5,71) retrouvé dans une méta-analyse récente (203), et plus de deux fois supérieur à celui observé après un traitement par FQ (204), ce dernier étant dépendant du taux de résistance aux FQ chez les clones circulant de *C. difficile* (203,205,206). Même si les données concernant la témocilline sont très peu nombreuses, sa capacité à induire une dysbiose semble faible, son spectre étroit épargnant les anaérobies (129,168), composant majoritaire du microbiote digestif (207). Ainsi, la témocilline s'est montrée incapable d'induire une ICD dans un modèle expérimental chez le hamster (169). Parmi 206 patients inclus dans les séries cliniques récentes deux cas ont toutefois été rapportés, mais à chaque fois chez des patients exposés à un autre antibiotique à fort risque d'ICD (un cas de traitement concomitant par un carbapénème, un cas de traitement récent par AMC) (170–172).

Le second « dommage collatéral » concerne la capacité d'une molécule à sélectionner des clones résistants. Ainsi, l'exposition antibiotique antérieure est reconnue comme un FDR d'être infecté par une souche résistante (208), et ce risque apparaît comme proportionnel au nombre d'expositions (209), les FQ et les C3G étant particulièrement en cause (61). Concernant la témocilline, une étude de flore ancienne a décrit l'absence d'émergence de souche résistante au cours et après traitement chez le volontaire sain (168). Une étude visant à comparer l'impact sur le microbiote digestif en termes d'émergence de souche résistante d'un traitement par témocilline par rapport à un traitement par céfotaxime est en cours, et devrait apporter des

éléments de réponse à l'aide des techniques modernes d'exploration du microbiote (NCT02959957 [clinicaltrial.gov]).

Le dernier dommage est la capacité d'un antibiotique à influencer l'émergence de sa propre résistance. Deux facteurs rendent compte de cette dynamique complexe : la fréquence d'apparition spontanée de mutant résistant et le coût biologique de cette résistance pour la bactérie en l'absence de pression de sélection antibiotique. Ainsi, alors que chez *E. coli* les fréquences d'apparition spontanée de mutant résistant à la fosfomycine ($1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-7}$) (210) sont inférieures à celles observées pour les FQ (de l'ordre de 1×10^{-8}) (211,212), et que ces deux molécules soient prescrites depuis plusieurs décennies notamment pour le traitement des IU en France, les taux de résistances à la fosfomycine restent faibles, alors que la résistance aux FQ augmente de façon inquiétante chez les entérobactéries. Cette différence peut être partiellement expliquée par le fait que la résistance à la fosfomycine entraîne un coût biologique chez *E. coli* (diminution du taux de croissance et de la capacité d'adhérence aux cellules urothéliales notamment) induisant un désavantage sélectif comparé aux souches sensibles en l'absence de pression de sélection (213,214), alors que certains clones de *E. coli* résistants aux FQ ont démontré un avantage sélectif, notamment en terme de capacité à coloniser le microbiote intestinal, comparativement aux souches sensibles (215). Le taux d'apparition spontanée de mutant résistant à la témocilline est faible ($1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-10}$). Le mécanisme de résistance chez ces mutants n'a pas été étudié, mais une résistance par altération de la perméabilité est supposée (153). Ce mécanisme de résistance ayant un coût biologique élevé pour les mutants (216), une prescription à plus large échelle de la témocilline pourrait n'avoir qu'un faible impact sur l'émergence de mutant résistant à la molécule. La caractérisation précise du mécanisme de résistance à la témocilline chez les mutants spontanés ainsi que l'évaluation du coût biologique (*in vitro* et *in vivo*) d'une telle résistance demandent cependant à être davantage investigués pour confirmer ces constations rassurantes.

Coûts plus élevés et utilisation moins aisée de la témocilline comparativement aux molécules de référence

Bien que la molécule ne semble plus protégée par un brevet aucun générique n'est disponible de fait que le coût quotidien d'un traitement par témocilline (à la dose de 2g q12h) est très supérieur aux comparateurs : environ 120 € pour la témocilline contre moins de 10 € par jour pour les C3G ou les FQ. A ces coûts, liés au prix de la molécule, s'ajoutent pour les molécules parentérales ceux liés à leur administration.

Ainsi, les FQ possèdent une excellente biodisponibilité orale, et la ceftriaxone (C3G à longue demi-vie plasmatique) peut être administrée par voie sous-cutanée en une seule injection par jour (cette voie d'administration bénéficiant d'une longue expérience). La témocilline ne s'administre que par voie IV ou IM, en deux injections par jour. L'administration par voie sous-cutanée a fait l'objet d'un travail récent chez 8 volontaires sains (217). Les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables à ceux observés avec l'administration IV mais la tolérance était médiocre avec 50 % de sensation de brûlure, et 1 cas (12,5 %) d'hypoesthésie d'une durée de 3 mois au point d'injection.

Témocilline en stratégie probabiliste pour le traitement des IU parenchymateuses à risque de complication

Au total, les facteurs entrant en compte dans le positionnement en probabiliste d'une molécule pour le traitement d'une infection sont : le taux de sensibilité, l'efficacité clinique, la fiabilité des tests à détecter les souches résistantes, le mode d'administration, la tolérance, l'impact sur le microbiote intestinal tant sur le risque d'ICD que sur le risque d'émergence de résistance, et enfin le coût. Au vu du travail présenté ici, il pourrait être proposé un positionnement de la témocilline en traitement probabiliste des IU parenchymateuses communautaires à risque de complication.

En effet, les FQ gardent une place préférentielle pour le traitement, majoritairement ambulatoire, des PNA simples. Les résultats de l'étude VITALE, dont est dérivé notre travail, pourrait permettre d'individualiser aisément les patientes chez qui le risque de résistance à des molécules ayant un plus faible impact que les FQ est faible, et ainsi réduire le nombre de prescriptions de cette classe d'antibiotiques.

Une des limites au positionnement en probabiliste de la témocilline pour le traitement des IU parenchymateuses à risque de complication est le fait que les entérobactéries (spectre quasi exclusif de la témocilline) sont moins fréquemment isolées chez ce type de patients au profit des cocci Gram positif et des bacilles Gram négatif non fermentants. Néanmoins les FQ et les C3G ont aussi peu d'activité sur ce type de bactéries (du fait de résistances naturelles pour les C3G, ou acquises pour les FQ).

Au sein des IU à risque de complication, les IUM représentent un groupe particulier et hétérogène. Pour les patients présentant un tableau pauci-symptomatique (type cystite), un traitement d'emblée documenté est préconisé (65). Pour les patients présentant un tableau avec des signes systémiques, une stratégie probabiliste est recommandée, d'autant qu'une étude a identifié le sexe masculin comme étant un facteur de risque de mortalité (68). L'objectif initial du traitement probabiliste est donc d'éviter l'évolution vers les formes graves de sepsis ; ainsi la pénétration dans le compartiment prostatique de la molécule utilisée importe moins que le risque de résistance. De fait, les FQ et les C3G dont les niveaux de résistance étaient bien supérieurs à ceux observés pour la témocilline chez cette typologie de patients dans notre étude (autour de 10 % pour les FQ et les C3G, contre 1 % pour la témocilline) semblent moins adaptées à une stratégie probabiliste que la témocilline.

Enfin, à un échelon local (commission médicale des anti-infectieux par exemple), où des recommandations plus restrictives peuvent être émises (référencement d'une seule molécule au sein d'une classe d'antibiotiques [218], restriction d'utilisation d'une classe d'antibiotiques, par

exemple [219]), positionner la témocilline pour le traitement probabiliste de toute IU parenchymateuse hospitalisée pourrait permettre d'épargner l'usage d'antibiotiques à large spectre et à fort impact sur le microbiote comme les C3G.

5. Conclusion

Notre étude a évalué la sensibilité à la témocilline et la fiabilité de deux méthodes utilisées en routine sur une cohorte non biaisée de 820 entérobactéries responsables d'IU communautaire en France. Nos résultats mettent en évidence un taux élevé de sensibilité à la témocilline même en utilisant la concentration critique la plus stricte ainsi qu'une grande fiabilité de deux méthodes utilisables en routine. Ces données permettent de discuter la place de la témocilline en stratégie probabiliste des IU, notamment pour le traitement des IU parenchymateuses à risque de complication. Une étude de PC/PD chez le volontaire sain serait nécessaire afin d'envisager des schémas posologiques en une injection par jour, ainsi que la description précise du mécanisme et du coût biologique de la résistance à la témocilline chez les mutants spontanés afin d'anticiper l'effet d'une prescription plus large de la molécule sur le risque d'émergence de résistances. Enfin, il est envisagé de pallier une des limites de notre travail en évaluant les performances d'un système automatisé sur notre souchier.

6. Bibliographie

1. CTINLS. Actualisation de la définition des infections nosocomiales [Internet]. 2007. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_complet.pdf
2. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [Internet]. 2015. Disponible sur: www.infectiologie.com
3. Nicolle LE. The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *Pathogens*. 19 avr 2016;5(2).
4. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, et al. Optimizing antibiotics in residents of nursing homes: protocol of a randomized trial. *BMC Health Serv Res*. 3 sept 2002;2:17.
5. Kistler CE, Zimmerman S, Scales K, Ward K, Weber D, Reed D, et al. The Antibiotic Prescribing Pathway for Presumed Urinary Tract Infections in Nursing Home Residents. *J Am Geriatr Soc*. 28 mars 2017;
6. Phillips CD, Adepoju O, Stone N, Moudouni DKM, Nwaiwu O, Zhao H, et al. Asymptomatic bacteriuria, antibiotic use, and suspected urinary tract infections in four nursing homes. *BMC Geriatr*. 23 nov 2012;12:73.
7. Loeb M, Simor AE, Landry L, Walter S, McArthur M, Duffy J, et al. Antibiotic Use in Ontario Facilities That Provide Chronic Care. *J Gen Intern Med*. juin 2001;16(6):376-83.
8. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, Evans JAS, Campbell H, Evans KT, et al. Asymptomatic Significant Bacteriuria in the Non-pregnant Woman. *Br Med J*. 29 mars 1969;1(5647):804-6.
9. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler M-T, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 avr 2015;4:CD009534.
10. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 2012;55(6):771-7.
11. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Lanzafame P, Caciagli P, et al. Asymptomatic Bacteriuria Treatment Is Associated With a Higher Prevalence of Antibiotic Resistant Strains in Women With Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 12 août 2015;
12. 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*. 1 mars 2011;52(5):e103-20.
13. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of New Anti-Infective Drugs for the Treatment of Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis*. 1 nov 1992;15(Supplement_1):S216-27.
14. Rogers BA, Ingram PR, Runnegar N, Pitman MC, Freeman JT, Athan E, et al. Community-Onset *Escherichia coli* Infection Resistant to Expanded-Spectrum Cephalosporins in Low-Prevalence Countries. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2014;58(4):2126-34.

15. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PRS, Simner PJ, DeCorby MR, Adam HJ, Walkty A, et al. Antimicrobial Resistance in Urinary Tract Pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD Surveillance Study ▽. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2011;55(7):3169-75.
16. Park K-H, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur J-A, Kim YK, et al. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis.* 1 juin 2014;23:8-13.
17. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents.* 1 déc 2011;38:64-70.
18. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 1 févr 2009;58(2):91-102.
19. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract.* sept 2002;52(482):729-34.
20. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(4):296-301.
21. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.* 26 mai 2010;8:30.
22. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *The BMJ.* 5 févr 2010;340.
23. Knottnerus BJ, Geerlings SE, van Charante EPM, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 31 mai 2013;14:71.
24. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *The BMJ.* 23 déc 2015;351.
25. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 8 juill 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
26. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary Tract Infection. *Ann Epidemiol.* 1 nov 2000;10(8):509-15.
27. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection.* 1 févr 2017;45(1):33-40.
28. Anger JT, Saigal CS, Wang M, Yano EM. Urologic Disease Burden in the United States: Veteran Users of Department of Veterans Affairs Healthcare. *Urology.* 1 juill 2008;72(1):37-41.

29. Ellis AK, Verma S. Quality of life in women with urinary tract infections: is benign disease a misnomer? *J Am Board Fam Pract.* déc 2000;13(6):392-7.
30. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2014;28(1):1-13.
31. Keating KN, Perfetto EM, Subedi P. Economic burden of uncomplicated urinary tract infections: direct, indirect and intangible costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 1 août 2005;5(4):457-66.
32. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 [Internet]. 2017. Disponible sur: ansm.sante.fr
33. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 1 oct 2011;316-22.
34. Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J.* 1 févr 1972;48(556):69-75.
35. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med.* 15 mars 2012;366(11):1028-37.
36. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis.* 1 oct 2000;182(4):1177-82.
37. Stern JA, Hsieh Y-C, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *févr 2004;768-70.*
38. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 2000;30(1):152-6.
39. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PloS One.* 22 juin 2009;4(6):e5990.
40. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis.* août 1998;178(2):446-50.
41. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular Bacterial Biofilm-Like Pods in Urinary Tract Infections. *Science.* 4 juill 2003;301(5629):105-7.
42. Schwartz DJ, Chen SL, Hultgren SJ, Seed PC. Population Dynamics and Niche Distribution of Uropathogenic *Escherichia coli* during Acute and Chronic Urinary Tract Infection. *Infect Immun.* 10 janv 2011;79(10):4250-9.
43. Chen SL, Wu M, Henderson JP, Hooton TM, Hibbing ME, Hultgren SJ, et al. Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. *Sci Transl Med.* 8 mai 2013;5(184):184ra60.

44. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of Intracellular Bacterial Communities in Human Urinary Tract Infection. *PLOS Med.* déc 2007;4(12):e329.
45. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pérez MC, et al. Intracellular Bacteria in the Pathogenesis of Escherichia coli Urinary Tract Infection in Children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2014;59(11):e158-64.
46. Ejrnaes K, Sandvang D, Lundgren B, Ferry S, Holm S, Monsen T, et al. Pulsed-Field Gel Electrophoresis Typing of Escherichia coli Strains from Samples Collected before and after Pivmecillinam or Placebo Treatment of Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection in Women. *J Clin Microbiol.* mai 2006;44(5):1776-81.
47. Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, Roberts PL, Hawn TR, Scholes D, et al. Prospective Cohort Study of Microbial and Inflammatory Events Immediately Preceding Escherichia coli Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *J Infect Dis.* 1 août 2009;200(4):528-36.
48. Ikähelmo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of Urinary Tract Infection in a Primary Care Setting: Analysis of a I-Year Follow-up of 179 Women. *Clin Infect Dis.* 1 janv 1996;22(1):91-9.
49. Kern MB, Struve C, Blom J, Frimodt-Møller N, Kroghfelt KA. Intracellular persistence of Escherichia coli in urinary bladders from mecillinam-treated mice. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2005;55(3):383-6.
50. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of Uropathogenic Escherichia coli in the Face of Multiple Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2010;54(5):1855-63.
51. Huttner A, Hatz C, van den Dobbelen G, Abbanat D, Hornacek A, Frölich R, et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis.* mai 2017;17(5):528-37.
52. Köves B, Salvador E, Grönberg-Hernández J, Zdziarski J, Wullt B, Svanborg C, et al. Rare Emergence of Symptoms during Long-Term Asymptomatic Escherichia coli 83972 Carriage without an Altered Virulence Factor Repertoire. *J Urol.* févr 2014;191(2):519-28.
53. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-Based Epidemiologic Analysis of Acute Pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 1 août 2007;45(3):273-80.
54. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol.* 15 nov 2004;160(10):985-93.
55. Chang U-I, Kim HW, Noh Y, Wie S-H. A comparison of the clinical characteristics of elderly and non-elderly women with community-onset, non-obstructive acute pyelonephritis. *Korean J Intern Med.* mai 2015;30(3):372-83.
56. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Pitart C, et al. Epidemiology and prognostic determinants of bacteremic acute pyelonephritis in women. *J Infect.* févr 2013;66(2):193-6.
57. Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect.* févr 2011;62(2):159-64.

58. Lee JH, Lee YM, Cho JH. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* févr 2012;18(1):130-3.
59. van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Spelt IC, Becker M, Kuijper EJ, Blom JW, et al. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment. *J Infect.* févr 2010;60(2):114-21.
60. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsioulos DI, Zacharos ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, et al. Acute Pyelonephritis in Adults: Prediction of Mortality and Failure of Treatment. *Arch Intern Med.* 26 mai 2003;163(10):1206-12.
61. Paterson DL. « Collateral Damage » from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2004;38(Supplement 4):S341-5.
62. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2 juin 2010;340(may18 2):c2096-c2096.
63. Vellinga A, Tansey S, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW, Cormican M. Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2012;67(10):2523-30.
64. Parienti JJ, Lucet JC, Lefort A, Armand-Lefèvre L, Wolff M, Caron F, et al. Empirical therapies among adults hospitalized for community-acquired upper urinary tract infections: A decision-tree analysis of mortality, costs, and resistance. *Am J Infect Control.* 6 juill 2015;
65. Caron F. Évolution des recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte. 18es Journées Nationales d'Infectiologie (JNI); 2017 juin; Saint-Malo.
66. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, Church DL, Gregson DB. Community-onset Urinary Tract Infections: A Population-based Assessment. *Infection.* 1 juin 2007;35(3):150.
67. Griebing T. Urologic Diseases in America Project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol.* avr 2005;173(4):1288-94.
68. Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol.* févr 2003;13(2):144-50.
69. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, et al. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis.* 2008;8.
70. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of Antimicrobial Agents into the Prostate. *Chemotherapy.* 18 déc 2003;49(6):269-79.
71. Nanmoku K, Ishikawa N, Kurosawa A, Shimizu T, Kimura T, Miki A, et al. Clinical characteristics and outcomes of adenovirus infection of the urinary tract after renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* avr 2016;18(2):234-9.

72. Walls T, Shankar AG, Shingadia D. Adenovirus: an increasingly important pathogen in paediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Infect Dis.* févr 2003;3(2):79-86.
73. Siguier M, Sellier P, Bergmann J-F. BK-virus infections: A literature review. *Médecine Mal Infect.* mai 2012;42(5):181-7.
74. Heytens S, Boelens J, Claeys G, DeSutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2017;36(1):105-13.
75. 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.* 1 nov 2009;34(5):407-13.
76. Kim ME, Ha U-S, Cho Y-H. Prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2006. *Int J Antimicrob Agents.* 1 févr 2008;31:15-8.
77. Moffett SE, Frazee BW, Stein JC, Navab B, Maselli J, Takhar SS, et al. Antimicrobial resistance in uncomplicated urinary tract infections in 3 California EDs. *Am J Emerg Med.* juill 2012;30(6):942-9.
78. Farajnia S, Alikhani MY, Ghotaslou R, Naghili B, Nakhband A. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. *Int J Infect Dis.* 1 mars 2009;13(2):140-4.
79. Pruetpongpun N, Khawcharoenporn T, Damronglerd P, Suwantararat N, Apisarnthanarak A, Rutjanawech S. Inappropriate Empirical Treatment of Uncomplicated Cystitis in Thai Women: Lessons Learned. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2017;64(suppl_2):S115-8.
80. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ. Prevalence and Risk Factor Analysis of Trimethoprim-Sulfamethoxazole— and Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Infection among Emergency Department Patients with Pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 1 nov 2008;47(9):1150-8.
81. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Mower WR, Moran GJ, et al. Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infections in Patients with Pyelonephritis, United States(1). *Emerg Infect Dis.* sept 2016;22(9).
82. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, et al. Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires communautaires. *Médecine Mal Infect.* oct 2010;40(10):555-9.
83. Hillier S, Bell J, Heginbotham M, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, et al. When do general practitioners request urine specimens for microbiology analysis? The applicability of antibiotic resistance surveillance based on routinely collected data. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2006;58(6):1303-6.
84. Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Mühlemann K. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect.* 1 déc 2011;17(12):1845-51.

85. De Mouy D, Lepargneur JP, Auriol JC, Bandler H, Larribet G, Declercq G, et al. Evolution des fréquences d'isolement et de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées d'infections urinaires en pratique de ville de 1986 à 1993. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 1994;24:539-42.
86. De Mouy D, Cavallo JD, Fabre R, Garrabe E, Grobost F, Armengaud M, et al. Les entérobactéries isolées d'infections urinaires en pratique de ville : étude AFORCOPIBIO 1995. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 1997;27:642-5.
87. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 2000;19(2):112-7.
88. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* janv 2012;39(1):45-51.
89. Gordon KA, Jones RN. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 avr 2003;45(4):295-301.
90. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis.* 18 janv 2013;13:19.
91. Etienne M, Van Elslande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: Rates and predicting factors. *Médecine Mal Infect.* mai 2014;44(5):217-22.
92. Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect.* févr 2016;72(2):201-6.
93. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA). Rapport d'activité 2015 [Internet]. Disponible sur: www.onerba.org
94. Norwegian Society of Infectious Diseases. Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no>
95. Dutch Working Party on Antibiotic Policy. Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infection in Adults [Internet]. 2013. Disponible sur: www.swab.nl
96. Public Health England. Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation [Internet]. 2017. Disponible sur: www.gov.uk
97. Swedish Society of Infectious Diseases. Urinvägsinfektioner hos vuxna [Internet]. 2013. Disponible sur: www.infektion.net
98. Dutch Working Party on Antibiotic Policy. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands (NethMap) [Internet]. 2015. Disponible sur: www.swab.nl

99. NORM/NORM-VET. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway [Internet]. Tromsø / Oslo; 2016. Disponible sur: www.vetinst.no
100. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol.* mars 2007;5(3):175-86.
101. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* sept 2010;74(3):417-33.
102. Smillie CS, Smith MB, Friedman J, Cordero OX, David LA, Alm EJ. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature.* 30 oct 2011;480(7376):241-4.
103. Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature.* 1 janv 2004;427(6969):72-4.
104. Feld L, Schjørring S, Hammer K, Licht TR, Danielsen M, Krogfelt K, et al. Selective pressure affects transfer and establishment of a *Lactobacillus plantarum* resistance plasmid in the gastrointestinal environment. *J Antimicrob Chemother.* avr 2008;61(4):845-52.
105. Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 1 oct 2008;6(5):733-50.
106. O'Neill J. Tackling drug-resistant infection globally: Final report and recommendations [Internet]. 2016. Disponible sur: www.amr-review.org
107. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Suivi des ventes de médicaments contenant des antibiotiques en France en 2015 [Internet]. Anses Éditions; 2016. Disponible sur: www.anses.fr
108. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA J.* janv 2015;13(1):4006.
109. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: Importance of international travel. *J Infect.* 1 déc 2008;57(6):441-8.
110. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkkumäki K, Pakkanen SH, Ollgren J, et al. Antimicrobials Increase Travelers' Risk of Colonization by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2015;60(6):837-46.
111. Sender R, Fuchs S, Milošević R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biol.* août 2016;14(8):e1002533.
112. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Aberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* août 2007;120(2):343-50.
113. Laupland KB, Church DL. Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. *Clin Microbiol Rev.* oct 2014;27(4):647-64.

114. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* août 1985;28(2):302-7.
115. Bonnet R. Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases: the CTX-M Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):1-14.
116. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol.* 2 avr 2012;3.
117. Nicolas-Chanoine M-H, Bertrand X, Madec J-Y. *Escherichia coli* ST131, an Intriguing Clonal Group. *Clin Microbiol Rev.* 7 janv 2014;27(3):543-74.
118. Kudinha T, Johnson JR, Andrew SD, Kong F, Anderson P, Gilbert GL. Distribution of phylogenetic groups, sequence type ST131, and virulence-associated traits among *Escherichia coli* isolates from men with pyelonephritis or cystitis and healthy controls. *Clin Microbiol Infect.* avr 2013;19(4):E173-80.
119. Brisse S, Diancourt L, Laouénan C, Vigan M, Caro V, Arlet G, et al. Phylogenetic Distribution of CTX-M- and Non-Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates: Group B2 Isolates, Except Clone ST131, Rarely Produce CTX-M Enzymes. *J Clin Microbiol.* 9 janv 2012;50(9):2974-81.
120. López-Cerero L, Navarro MD, Bellido M, Martín-Peña A, Viñas L, Cisneros JM, et al. *Escherichia coli* belonging to the worldwide emerging epidemic clonal group O25b/ST131: risk factors and clinical implications. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2014;69(3):809-14.
121. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 15 févr 2017;215(suppl_1):S28-36.
122. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 12 janv 2012;67(12):2793-803.
123. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother.* 19 nov 2008;63(2):243-5.
124. Ghuysen JM. Molecular structures of penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Trends Microbiol.* oct 1994;2(10):372-80.
125. Giesbrecht P, Kersten T, Maidhof H, Wecke J. Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* déc 1998;62(4):1371-414.
126. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2010;54(3):969-76.
127. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 16 mai 1980;289(1036):321-31.
128. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1995;39(6):1211-33.

129. Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH, Clayton JP, Cole M, Comber KR, et al. BRL 17421, a novel beta-lactam antibiotic, highly resistant to beta-lactamases, giving high and prolonged serum levels in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 1981;20(1):38-46.
130. Labia R, Baron P, Masson JM, Hill G, Cole M. Affinity of temocillin for Escherichia coli K-12 penicillin-binding proteins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(3):335-338.
131. Bush K, Smith SA, Ohringer S, Tanaka SK, Bonner DP. Improved sensitivity in assays for binding of novel beta-lactam antibiotics to penicillin-binding proteins of Escherichia coli. *Antimicrob Agents Chemother.* 8 janv 1987;31(8):1271-3.
132. Jules K, Neu HC. Antibacterial activity and beta-lactamase stability of temocillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 1982;22(3):453-60.
133. Malottke R, Potel J. Antibacterial activity of temocillin. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:67-73.
134. Martinez-Beltran J, Loza E, Gomez-Alferez A, Romero-Vivas J, Bouza E. Temocillin. In vitro activity compared with other antibiotics. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:91-7.
135. Bauernfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:9-14.
136. Bonacorsi S, Fitoussi F, Lhopital S, Bingen E. Comparative In Vitro Activities of Meropenem, Imipenem, Temocillin, Piperacillin, and Ceftazidime in Combination with Tobramycin, Rifampin, or Ciprofloxacin against Burkholderia cepacia Isolates from Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2 janv 1999;43(2):213-7.
137. Acker HV, Snick EV, Nelis HJ, Coenye T. In vitro activity of temocillin against planktonic and sessile Burkholderia cepacia complex bacteria. *J Cyst Fibros.* 1 déc 2010;9(6):450-4.
138. Van Landuyt HW, Boelaert J, Piot P, Verbist L. In vitro activity of temocillin against clinical isolates. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:1-8.
139. Jephcott AE, Egglestone SI. In vitro activity of temocillin against Neisseria gonorrhoeae including penicillinase-producing strains. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:18-23.
140. Fuchs PC, Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. Temocillin: in vitro activity against 734 selected clinical isolates, including beta-lactamase-producing strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 1984;2(1):55-63.
141. Verbist L. In vitro activity of temocillin (BRL 17421), a novel beta-lactamase-stable penicillin. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1982;22(1):157-61.
142. Buyck JM, Guénard S, Plésiat P, Tulkens PM, Bambeke FV. Role of MexAB-OprM in intrinsic resistance of Pseudomonas aeruginosa to temocillin and impact on the susceptibility of strains isolated from patients suffering from cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 3 janv 2012;67(3):771-5.
143. Chalhoub H, Pletzer D, Weingart H, Braun Y, Tunney MM, Elborn JS, et al. Mechanisms of intrinsic resistance and acquired susceptibility of Pseudomonas aeruginosa isolated from cystic fibrosis patients to temocillin, a revived antibiotic. *Sci Rep.* 16 janv 2017;7:40208.

144. Matagne A, Ghuysen M-F, Frère J-M. Interactions between active-site-serine beta-lactamases and mechanism-based inactivators: a kinetic study and an overview. *Biochem J.* 1993;295:705–711.
145. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou M-FI, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Producing a New Carbapenem- Hydrolyzing Class A -Lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 déc 2004;48(12):4793-9.
146. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine Mal Infect.* févr 2013;43(2):62-6.
147. Mischnik A, Baumert P, Hamprecht A, Rohde A, Peter S, Feihl S, et al. Susceptibility to penicillin derivatives among third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae recovered on hospital admission. *Diagn Microbiol Infect Dis.*
148. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, Mendonça R de, Nonhoff C, Struelens MJ. In vitro activity of temocillin against extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 4 janv 2006;57(4):771-4.
149. Tärnberg M, Ostholm-Balkhed A, Monstein H-J, Hällgren A, Hanberger H, Nilsson LE. In vitro activity of beta-lactam antibiotics against CTX-M-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2011;30(8):981-7.
150. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N. Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother.* 5 janv 2006;57(5):1012-4.
151. Glupczynski Y, Huang T-D, Berhin C, Claeys G, Delmée M, Ide L, et al. In vitro activity of temocillin against prevalent extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae from Belgian intensive care units. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 août 2007;26(11):777-83.
152. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of Temocillin against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2009;53(6):2700-1.
153. Mutters NT, Zimmermann S, Kaase M, Mischnik A. Activity of temocillin, mecillinam, ceftazidime, and ceftazidime/avibactam against carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae without carbapenemase production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2015;34(12):2429-37.
154. Zykov IN, Sundsfjord A, Småbrekke L, Samuelsen Ø. The antimicrobial activity of mecillinam, nitrofurantoin, temocillin and fosfomycin and comparative analysis of resistance patterns in a nationwide collection of ESBL-producing *Escherichia coli* in Norway 2010-2011. *Infect Dis Lond Engl.* févr 2016;48(2):99-107.
155. Soubirou JF, Rossi B, Couffignal C, Ruppé E, Chau F, Massias L, et al. Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother.* mai 2015;70(5):1466-72.
156. Hampel B, Feike M, Koeppe P, Lode H. Pharmacokinetics of temocillin in volunteers. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:99-102.

157. Höffler D, Koeppe P. Temocillin pharmacokinetics in normal and impaired renal function. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:135-9.
158. Brown RM, Wise R, Andrews JM. Temocillin, in-vitro activity and the pharmacokinetics and tissue penetration in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 1982;10(4):295-302.
159. Overbosch D, van Gulpen C, Mattie H. Renal clearance of temocillin in volunteers. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:128-34.
160. Perl TM, Pfaller MA, Houston A, Wenzel RP. Effect of serum on the in vitro activities of 11 broad-spectrum antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 11 janv 1990;34(11):2234-9.
161. Lockley MR, Brown RM, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of temocillin. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:106-8.
162. Baert L, Aswarie H, Verbist L, Horton R. Penetration of temocillin into prostatic tissue after intravenous dosing. *Acta Clin Belg*. 1989;44(5):358-9.
163. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis*. juin 1995;22(1-2):89-96.
164. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, Waele JJD, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 15 avr 2014;58(8):1072-83.
165. Alexandre K, Chau F, Guérin F, Massias L, Lefort A, Cattoir V, et al. Activity of temocillin in a lethal murine model of infection of intra-abdominal origin due to KPC-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. juill 2016;71(7):1899-904.
166. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother*. févr 2008;61(2):382-8.
167. Laterre P-F, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother*. mars 2015;70(3):891-8.
168. Mittermayer HW. Influence of temocillin on human bowel flora. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:43-8.
169. Boon RJ, Beale AS. Studies with temocillin in a hamster model of antibiotic-associated colitis. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 1985;27(6):980-1.
170. Gupta ND, Smith RE, Balakrishnan I. Clinical efficacy of temocillin. *J Antimicrob Chemother*. 1 août 2009;64(2):431-3.
171. 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 -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2011;66(11):2628-31.

172. Habayeb H, Sajin B, Patel K, Grundy C, Al-Dujaili A, Van de Velde S. Amoxicillin plus temocillin as an alternative empiric therapy for the treatment of severe hospital-acquired pneumonia: results from a retrospective audit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2015;34(8):1693-9.
173. Kosmidis J. The treatment of complicated and uncomplicated urinary tract infections with temocillin. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:172-4.
174. Asbach HW, Becker-Boost E, Melekos MD. Clinical evaluation of temocillin in urinary tract infections. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:175-7.
175. Schulze B, Heilmann HD. Treatment of severe infections with temocillin. Clinical and bacteriological evaluation. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:207-9.
176. Rodriguez-Villalobos H, Cardentey-Reyes A, Thiroux C, Nonhoff C, Struelens MJ. Comparison of four commercial methods for determining temocillin susceptibility of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 4 janv 2009;63(4):832-4.
177. Patel TA, Dilley R, Williams A, Vanstone GL, Balakrishnan I. Comparison of the Phoenix automated system, the Etest method and broth microdilution in determining temocillin susceptibility of Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 7 janv 2013;68(7):1685-6.
178. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques. In: CASFM / EUCAST. Société Française de Microbiologie Ed; 2017. p. 5-22.
179. Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres des zones d'inhibition. In: CASFM / EUCAST. Société Française de Microbiologie Ed; 2017. p. 33-43.
180. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. BSAC Clinical Breakpoints [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/BSAC-Susceptibility-testing-version-143.pdf>
181. Wiegand I, Hilpert K, Hancock REW. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc.* janv 2008;3(2):163-75.
182. Seo M-R, Kim S-J, Kim Y, Kim J, Choi TY, Kang JO, et al. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection to fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea. *J Korean Med Sci.* août 2014;29(8):1178-81.
183. Friedrich L, Thorne G, Steenbergen JN, Anastasiou D, Koeth L. Evidence for daptomycin Etest lot-related MIC elevations for *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* nov 2009;65(3):306-11.
184. Bolmström A, Karlsson A, Engelhardt A, Ho P, Petersen PJ, Bradford PA, et al. Validation and reproducibility assessment of tigecycline MIC determinations by Etest. *J Clin Microbiol.* août 2007;45(8):2474-9.
185. Ip M. Antimicrobial susceptibilities of Temocillin and other agents against Enterobacteriaceae in Hong Kong. EPoster #P1275 présenté à: ECCMID 2017; Vienne.
186. Pailhoriès H. Temocillin: an alternative to carbapenem for multi-drug resistant Enterobacteriaceae. EPoster #EVO500 présenté à: ECCMID 2017; Vienne.

187. Mamod A. Mécillinam, témocilline, céfépime : sensibilité de 282 souches résistantes aux C3G. Poster P-008 présenté à: RICAI; 2016 déc; Paris.
188. Courbin V. Témocilline et infections urinaires à EBLSE : diamètres d'inhibition, CMI. Poster PA-01 présenté à: RICAI; 2017 déc; Paris.
189. Giaime M. Acitivité de la témocilline sur 92 entérobactéries productrices de BLSE, comparée à autres bêta-lactamines. Effet inoculum. RICAI; 2016 déc; Paris.
190. Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect.* 1 janv 2005;11:10-7.
191. Trad M-A, Zhong LH, Llorin RM, Tan SY, Chan M, Archuleta S, et al. Ertapenem in outpatient parenteral antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections. *J Chemother Florence Italy.* févr 2017;29(1):25-9.
192. Zhou J, Sulaiman Z, Llorin RM, Hee K-H, Lee LS-U, Lye DC, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in outpatients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* sept 2014;69(9):2517-21.
193. Andrews JM, Jevons G, Walker R, Ashby J, Fraise AP. Temocillin susceptibility by BSAC methodology. *J Antimicrob Chemother.* 7 janv 2007;60(1):185-7.
194. Lamy B, Carret G, Flandrois J-P, Delignette-Muller ML. How does susceptibility prevalence impact on the performance of disk diffusion susceptibility testing? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 juin 2004;49(2):131-9.
195. Shah A, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Application of Fluoroquinolone Resistance Score in Management of Complicated Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2017;61(5).
196. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA.* 22 mars 2000;283(12):1583-90.
197. Nicolle L. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(6):349-60.
198. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A Double-Blind, Randomized Comparison of Levofloxacin 750 mg Once-Daily for Five Days With Ciprofloxacin 400/500 mg Twice-Daily for 10 Days for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections and Acute Pyelonephritis. *Urology.* janv 2008;71(1):17-22.
199. Shaw E, Benito N, Rodríguez-Baño J, Padilla B, Pintado V, Calbo E, et al. Risk factors for severe sepsis in community-onset bacteraemic urinary tract infection: impact of antimicrobial resistance in a large hospitalised cohort. *J Infect.* mars 2015;70(3):247-54.
200. Buonaiuto VA, Marquez I, De Toro I, Joya C, Ruiz-Mesa JD, Seara R, et al. Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: a prospective observational single hospital-based study. *BMC Infect Dis.* 10 déc 2014;14:639.

201. Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OGP, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2002;46(9):2895-900.
202. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother.* juin 2004;53 Suppl 2:ii67-74.
203. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2014;69(4):881-91.
204. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2016;48(1):1-10.
205. Vardakas KZ, Konstantelias AA, Loizidis G, Rafailidis PI, Falagas ME. Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* nov 2012;16(11):e768-773.
206. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2004;38(5):646-8.
207. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature.* 18 oct 2007;449(7164):811-8.
208. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Rev.* avr 2013;26(2):289-307.
209. Bidell MR, Opraseuth MP, Yoon M, Mohr J, Lodise TP. Effect of prior receipt of antibiotics on the pathogen distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative pathogens among patients with hospital-onset urinary tract infections. *BMC Infect Dis* [Internet]. 28 févr 2017;17. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329905/>
210. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* février 2012;67(2):255-68.
211. Allou N, Cambau E, Massias L, Chau F, Fantin B. Impact of Low-Level Resistance to Fluoroquinolones Due to *qnrA1* and *qnrS1* Genes or a *gyrA* Mutation on Ciprofloxacin Bactericidal Activity in a Murine Model of *Escherichia coli* Urinary Tract Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 oct 2009;53(10):4292-7.
212. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept 2001;33 Suppl 3:S147-156.
213. Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2003;22 Suppl 2:95-100.

214. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2003;47(9):2850-8.
215. de Lastours V, Bleibtreu A, Chau F, Burdet C, Duval X, Denamur E, et al. Quinolone-resistant *Escherichia coli* from the faecal microbiota of healthy volunteers after ciprofloxacin exposure are highly adapted to a commensal lifestyle. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2014;69(3):761-8.
216. Knopp M, Andersson DI. Amelioration of the Fitness Costs of Antibiotic Resistance Due To Reduced Outer Membrane Permeability by Upregulation of Alternative Porins. *Mol Biol Evol.* 1 déc 2015;32(12):3252-63.
217. Matzneller P. Temocillin pharmacokinetics in healthy volunteers after intravenous and subcutaneous administration. EPoster #P1275 présenté à: ECCMID 2017; Vienne.
218. Grohs P, Kernéis S, Sabatier B, Lavollay M, Carbonnelle E, Rostane H, et al. Fighting the spread of AmpC-hyperproducing *Enterobacteriaceae*: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime. *J Antimicrob Chemother.* mars 2014;69(3):786-9.
219. Parienti J-J, Cattoir V, Thibon P, Lebouvier G, Verdon R, Daubin C, et al. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *J Hosp Infect.* juin 2011;78(2):118-22.