



**HAL**  
open science

# Prévalence de la résistance à la témocilline au sein des angiocholites infectieuses bactériémiantes documentées à entérobactéries : expérience de l'hôpital Beaujon

Sylvain Chawki

## ► To cite this version:

Sylvain Chawki. Prévalence de la résistance à la témocilline au sein des angiocholites infectieuses bactériémiantes documentées à entérobactéries : expérience de l'hôpital Beaujon. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03434411

**HAL Id: dumas-03434411**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434411v1>**

Submitted on 18 Nov 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

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

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

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

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 283

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Prévalence de la résistance à la témocilline au sein des angiocholites  
infectieuses bactériémiantes documentées à entérobactéries :  
expérience de l'hôpital Beaujon

Présentée et soutenue publiquement  
le 21 Octobre 2019

Par

**Sylvain CHAWKI**  
Né le 07 Août 1988 à Poissy

Dirigée par Mme Le Professeur Victoire De Lastours, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Bruno Fantin, PU-PH ..... Président  
M. Le Docteur Frédéric Bert, PH  
M. Le Docteur Mathieu Lafaurie, PH

## Remerciements

A u Pr Fantin pour tout ce que j'ai appris à ses côtés  
Au Pr De Lastours pour m'avoir engagé et soutenu dans ce travail et pour sa patience  
Au Dr Zarrouk pour être un tel modèle sur le plan médical mais également sur le plan humain  
Au Pr Hanslik pour sa curiosité jamais éteinte et sa passion pour la médecine clinique  
Au Pr Molina pour son soutien, ses conseils et ses enseignements tout au long de mon internat  
Au Dr Lafaurie pour sa gentillesse, son esprit critique et sa confiance  
Au Dr De Castro pour ses démonstrations de médecine pragmatique  
Au Pr Fieschi qui m'a montré que la science s'applique au lit du malade avec panache  
Au Dr Das qui m'a appris à aborder les situations de stress avec confiance  
Au Pr Mesnard pour sa rigueur scientifique et son esprit dé-systématisé  
Au Pr Godeau pour ses leçons et ses histoires qui peuplent ma mémoire  
Au Pr Delaugerre pour m'avoir ouvert les portes de la science avec sympathie et humour

Aux amis de toujours : Robinson, Arnaud, Pierre, Martin, Caro, Charlot  
Aux amis de la faculté : Julien, Marie, Soledad, Skerdi, Timothée, Anne-Laure  
Aux gens formidables rencontrés à l'hôpital : Agathe, Maxime, Géraldine, Etienne, Djamila, Konate, Choche, Patricia, Sandrine, Brigitte, Annick, Louise, Anne-Thérèse, Sarah, Gwen, Anaëlle, Jehane, Côme, Romain, MAP, Amandine, Geoffroy, Marie, Annabelle, Laure, Redwan, Claire, Simon, Asya, Amina, Nathan, Tessa et Margaux qui ont su alléger les moments difficiles en stage.  
A mes parents et à mon frère Jim pour leur soutien inconditionnel, leur amour profond et leur confiance  
A ma famille Brice, Jean-Philippe, Geneviève, Alain, Arthur, Benjamin pour leur présence immuable aussi bien dans la joie que dans la tristesse  
A mon beau-père pour ses conseils  
A mon épouse Faustine, qui m'a accompagné à toutes les étapes du processus et qui me rend la vie chaque jour plus douce

**Un immense merci à toutes ces personnes pour m'avoir accompagné durant toute ma formation de médecin et dans ma vie personnelle et pour avoir participé à faire de moi la personne que je suis.**

*« Penicillin cures, but wine makes people happy » Alexander Flemming*

## Abréviations

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

ASAT/ALAT : aspartate aminotransférase ou alanine aminotransférase

BLSE :  $\beta$ -Lactamase à Spectre Élargi

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

BSAC : *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*

C3G : Céphalosporine de troisième génération

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

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMI<sub>50</sub> : Concentration Minimale Inhibitrice pour inhiber 50% des colonies bactériennes

CMI<sub>90</sub> : Concentration Minimale Inhibitrice pour inhiber 90% des colonies bactériennes

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CRP : C-Reactive Protein

EARS-Net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* ; réseau européen de surveillance de la résistance antimicrobienne

EBLSE : Entérobactérie productrice de BLSE

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control* ; centre européen de prévention et de contrôle des maladies

EUCAST : *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

Gamma-GT ou GGT : gamma-glutamyl transférase

HAS : Haute Autorité de Santé

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IQR : Interquartile

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PAL : Phosphatase alcaline

PLP : Protéine Liant les Pénicillines

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TE : Témocilline efficace, groupe d'analyse des données défini dans la méthode

TG 07 : Tokyo Guidelines 2007, version 2007 des recommandations de prise en charge des infections biliaires

TG 13 : Tokyo Guidelines 2013, version 2013 des recommandations de prise en charge des infections biliaires

TG18 : Tokyo Guidelines 2018, version 2018 des recommandations de prise en charge des infections biliaires

TNE : Témocilline non-efficace, groupe d'analyse des données défini dans la méthode

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>GÉNÉRALITÉS SUR LES ANGIOCHOLITES</b> .....	<b>9</b>
DÉFINITION .....	9
ÉPIDÉMIOLOGIE .....	11
ÉTIOLOGIE .....	11
PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE .....	11
DIAGNOSTIC POSITIF .....	11
DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE.....	14
PRONOSTIC .....	15
PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	16
ANTIBIOTHÉRAPIE .....	16
PRISE EN CHARGE MÉCANIQUE DE L'OBSTACLE .....	21
<b>ENTÉROBACTÉRIES BLSE</b> .....	<b>22</b>
DÉFINITION .....	22
ÉPIDÉMIOLOGIE .....	22
POIDS ÉCONOMIQUE ET DE SANTÉ.....	23
ÉMERGENCE DE LA RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES .....	24
<b>TÉMOCILLINE</b> .....	<b>25</b>
HISTORIQUE .....	25
MODE D'ACTION .....	25
SPECTRE ANTIBACTÉRIEN .....	25
PHARMACOCINÉTIQUE .....	26
EFFICACITÉ CHEZ L'HOMME.....	28
VALEURS LIMITES DE CMI ET CONCENTRATION CRITIQUE .....	30
EFFETS INDÉSIRABLES.....	32
RATIONNEL DE L'UTILISATION DE LA TÉMOCILLINE DANS L'ANGIOCHOLITE .....	33
<b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>34</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>35</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>38</b>
PATIENTS ET ÉPISODES .....	38
CARACTÉRISTIQUES DES 123 PATIENTS INCLUS .....	38
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES 140 ÉPISODES .....	39
MICROBIOLOGIE.....	40
UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES.....	43
COMPARAISON SELON L'EFFICACITÉ DE LA TÉMOCILLINE .....	45
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>47</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>50</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>51</b>
<b>ANNEXE 1</b> .....	<b>59</b>
<b>ANNEXE 2</b> .....	<b>60</b>

## Table des illustrations

### Figures

Figure 1 : Physiopathologie de l'angiocholite bactérienne. ....	10
Figure 2: Localisation des obstacles habituels sur les voies biliaires. ....	10
Figure 3 : Carte de l'incidence des EBLSE en court séjour en France. ....	23
Figure 4 : Distribution des CMI à la témocilline de 613 souches .....	31
Figure 5 : Distribution des CMI à la témocilline de 157 souches d' <i>E. coli</i> producteurs de BLSE .....	31

### Tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'angiocholite selon la TG13 et TG18 .....	12
Tableau 2 : Documentation bactériologique des angiocholites bactériémiantes dans la littérature .....	14
Tableau 3 : Gradation de la gravité d'une angiocholite et mortalité prédite selon les TG18... ..	15
Tableau 4 : Recommandations de traitement antibiotique des angiocholites dans les Tokyo Guidelines 2018.....	19
Tableau 5 : Évolution 2002-2016 des EBLSE dans le réseau BMR-RAISIN .....	22
Tableau 6 : $\beta$ -lactamases et activité de la témocilline .....	26
Tableau 7 : Concentration biliaire dans la voie biliaire principale de témocilline.....	27
Tableau 8 : Diffusion de la témocilline dans les principaux compartiments .....	27
Tableau 9 : Fréquence de cumulée des CMI dans une revue actualisée de la littérature concernant la sensibilité à la témocilline des souches cliniques d' <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> et <i>Enterobacter spp</i> .....	31
Tableau 10 : Concentrations critiques pour la témocilline selon le pays .....	32
Tableau 11 : Effets indésirables potentiels de la témocilline .....	33

L'angiocholite infectieuse est une situation clinique courante potentiellement grave et de causes diverses. La reconnaissance prompt du diagnostic doit être suivie d'une antibiothérapie rapide et probabiliste qui doit s'efforcer de couvrir le mieux possible les pathogènes potentiellement impliqués. Les entérobactéries constituent la première famille de bactéries responsables d'angiocholites infectieuses, en particulier *Escherichia coli*. Le premier enjeu de santé publique associé à la résistance bactérienne au niveau mondial est la multirésistance aux antibiotiques chez les entérobactéries, tant en termes de prévalence que de mortalité (1). Cette résistance touche principalement les  $\beta$ -lactamines par l'intermédiaire d'enzymes les inactivant (pénicillinases, céphalosporinases et carbapénémases) ou par des mécanismes d'imperméabilité, mais elle concerne également d'autres classes d'antibiotiques (fluoroquinolones et sulfamides) ce qui limite de façon importante les alternatives thérapeutiques aux  $\beta$ -lactamines. Les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) sont des pénicillinases hydrolysant les céphalosporines et sont impliquées dans la plupart des infections à entérobactéries multirésistantes. Ce constat amène la question d'antibiothérapies alternatives et permet de remettre en lumière l'intérêt de certaines molécules peu ou pas utilisées actuellement. Ainsi la témocilline, une  $\beta$ -lactamine développée dans les années 1980 et peu utilisée en raison d'un spectre étroit, limité aux entérobactéries, se révèle potentiellement intéressante par son activité souvent conservée sur des souches résistantes aux autres  $\beta$ -lactamines, en particulier car elle résiste à l'hydrolyse par de nombreuses  $\beta$ -lactamases, dont la plupart des BLSE et certaines carbapénémases. Cette molécule a reçu en 2015 une autorisation de mise sur le marché en France dans les infections



urinaires, les infections respiratoires basses, les bactériémies et les infections de plaies (2). Les données sur l'utilisation de la témocilline dans les angiocholites chez l'homme sont peu disponibles. Dans ce contexte il nous semblait intéressant de poser la question de la place potentielle de la témocilline dans la prise en charge de l'angiocholite.

L'objectif du travail a donc été de déterminer la place de la témocilline pour le traitement d'épisodes d'angiocholites avec bactériémie prises en charge à l'hôpital Beaujon sur une période de 2 ans.

## Généralités sur les angiocholites

### Définition

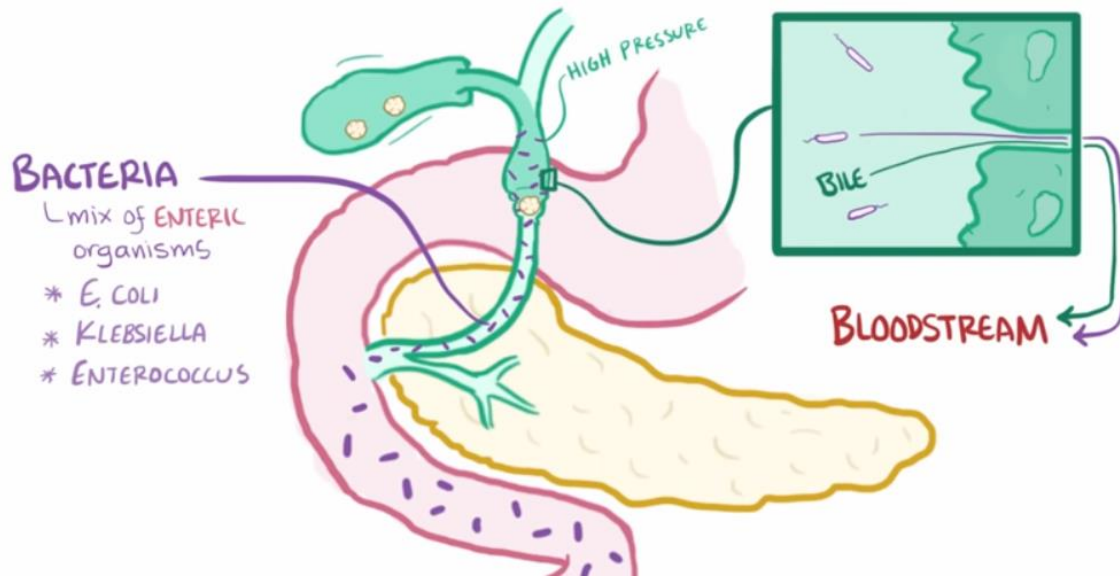
L'angiocholite aiguë est une infection de la bile, résultant d'une sténose ou d'une obstruction des voies biliaires, qui peut être d'origine bénigne ou tumorale, responsable d'une cholestase et d'une infection de la bile. Le blocage à l'écoulement de la bile génère une augmentation de la pression dans les voies biliaires qui favorise la prolifération bactérienne. La bile infectée et sous pression entraîne une translocation de microorganismes et d'endotoxines vers la circulation systémique qui induit une réponse inflammatoire systémique (figure 1) (3–5).

Les principales localisations de l'obstacle sont rappelées dans la figure 2.

L'obstruction peut être :

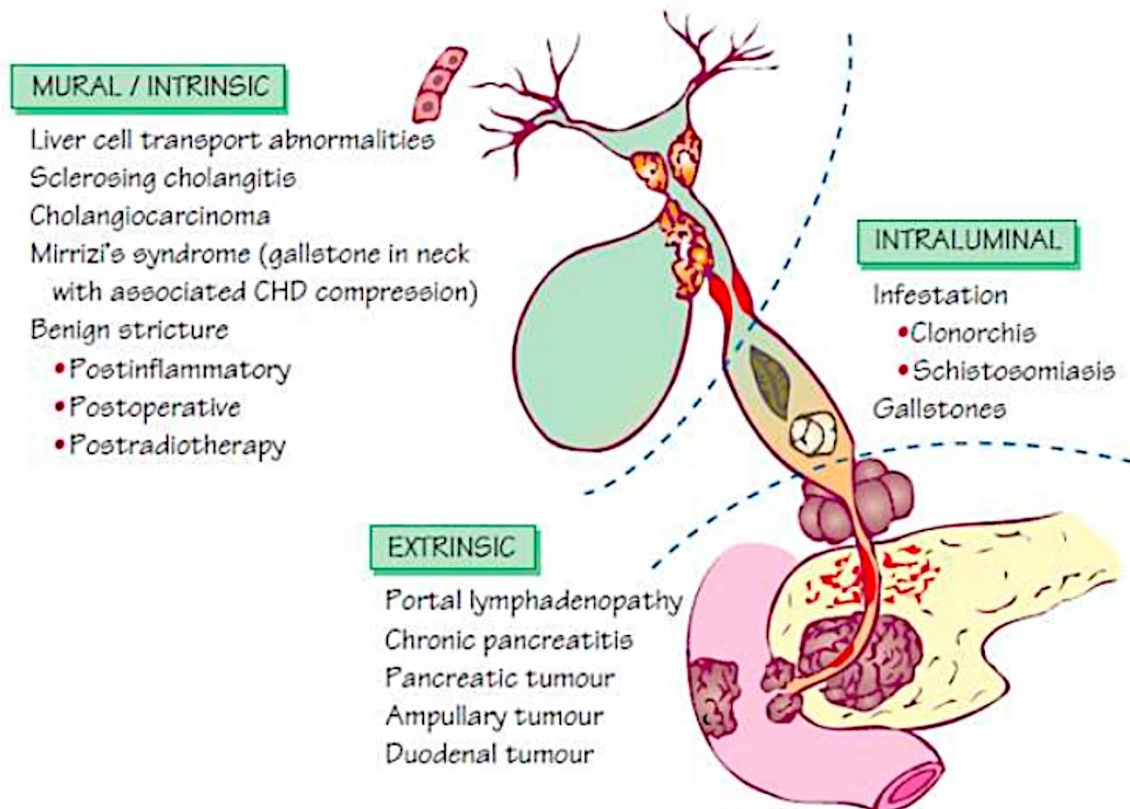
- Intrinsèque : localisée sur une des parois des voies biliaires au niveau du conduit biliaire, des canaux biliaires, du conduit hépatique commun, du canal cholédoque voire du sphincter du cholédoque. Dans ce cas l'obstacle peut être une tumeur bénigne ou maligne (en particulier le cholangiocarcinome) ou une sténose d'origine inflammatoire ou cicatricielle.
- Intraluminale : ce qui est le cas des obstacles mobiles comme les lithiases. Celles-ci se localisent principalement au niveau du canal cholédoque.
- Extrinsèque : par rétrécissement du calibre des voies biliaires lié à une tumeur bénigne ou maligne. La compression est alors souvent localisée dans le pancréas. Plus rarement, il s'agit d'une tumeur de la vésicule biliaire ou du conduit cystique ou d'un obstacle issu des organes de proximité, comme dans le cas d'un ganglion tumoral métastatique, d'une tumeur hépatique (carcinome hépatocellulaire en particulier) ou d'un nodule de carcinose péritonéale.

Figure 1 : Physiopathologie de l'angiocholite bactérienne.



Source : Desai et al. (6)

Figure 2: Localisation des obstacles habituels sur les voies biliaries.



Source : Almuttim (7)

## Épidémiologie

La prévalence et l'incidence de l'angiocholite aiguë ne sont pas clairement rapportées dans la littérature, cette constatation peut être expliquée par la multiplicité des causes potentielles d'angiocholites et par la réalisation d'études de surveillance dans des cadres très différents (d'étiologie et de période temporelle) rendant l'interprétation de l'épidémiologie difficile (8).

On estime qu'environ 10 à 20% de la population française porte des lithiases biliaires asymptomatiques, 1 à 4% par an deviennent symptomatiques avec en tête des manifestations symptomatiques la colique hépatique et la cholécystite (9,10).

Les angiocholites représentent jusqu'à 9% des hospitalisations en rapport avec les lithiases biliaires (3).

L'âge médian dans la plupart des séries épidémiologiques récentes d'angiocholites est supérieur à 60 ans lors de la présentation (11–14).

## Étiologie

La part relative des causes d'angiocholites varie selon les séries avec comme cause principale la lithiase biliaire (de 28 à 78%). L'autre grand cadre étiologique d'obstruction des voies biliaires est composé des obstructions tumorales (10 à 57%), avec en premier lieu les carcinomes pancréatiques et cholangiocarcinomes et des sténoses biliaires d'origine non maligne (0 à 24%), dont l'incidence semble en augmentation (11–13,15,16).

Les autres causes potentielles d'angiocholites sont détaillées en annexe 1.

## Prise en charge diagnostique

### Diagnostic positif

Le diagnostic d'angiocholite est évoqué devant la triade de Charcot qui comporte une **fièvre**, souvent élevée avoisinant 40°C, une **douleur abdominale** épigastrique ou de l'hypochondre droit, souvent majorée à l'inspiration profonde et un **ictère** rapidement progressif, clinique et/ou biologique (17).

En raison d'une faible sensibilité de cette triade (18), les critères diagnostiques ont été redéfinis dans la conférence de consensus de Tokyo de 2013 (TG 13), réactualisée en 2018 (TG18) (5,19).

Cette réunion d'experts internationaux a permis de définir 3 classes de critères (A, B et C) regroupant les signes d'inflammation systémique (A), les signes cliniques d'obstruction des voies biliaires (B), et les signes radiologiques (C) (tableau 1).

De manière intéressante, on note que la douleur abdominale ne fait plus partie des critères cliniques retenus, en raison d'une faible sensibilité et spécificité (5,8). La fièvre apparaît en règle générale avant l'ictère. La nausée et les vomissements sont des signes d'accompagnement fréquents.

Le diagnostic est **suspecté** devant l'association d'un critère A avec un critère B ou C et le diagnostic est **certain** devant l'association d'un critère A, d'un critère B et d'un critère C.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'angiocholite selon la TG13 et TG18

<u>A. Inflammation systémique</u>	
	A-1 Fièvre > 38°C ou frissons
	A-2 Signes biologiques d'inflammation : Leucocytes > 10 000/mm <sup>3</sup> ou < 4 000/mm <sup>3</sup> CRP > 10mg/L
<u>B. Cholestase</u>	
	B-1 Ictère clinique ou biologique Bilirubine totale ≥ 34 μmol/l (soit 2mg/dl)
	B-2 Anomalie du bilan hépatique Phosphatase alcaline, gamma-GT, ASAT, ALAT ≥ 1,5 fois la limite supérieure de la normale
<u>C. Imagerie</u>	
	C-1 Dilatation des voies biliaires
	C-2 Diagnostic étiologique visible en imagerie

*Source : Kiriyaama et al. (5)*

L'échographie abdominale est un examen de première intention de par sa facilité d'accès, malgré des limitations comme le caractère opérateur-dépendant et l'interposition potentielle de gaz intestinaux rendant l'examen difficile. Elle présente une sensibilité élevée pour la détection de lithiases intrahépatiques ou vésiculaires (82 à 100%) pouvant orienter le diagnostic, en revanche la sensibilité pour les lithiases de la voie biliaire principale est plus limitée (de 21 à 46%) (20,21). L'échographie ne doit pas éliminer le diagnostic en cas de suspicion forte.

Dans le contexte d'une douleur abdominale aiguë, en cas de signe laissant suspecter une complication ou orientant vers un diagnostic alternatif, une tomodensitométrie abdominale est souvent réalisée, cette modalité d'imagerie n'est pas impactée par les gaz intestinaux, oriente le diagnostic étiologique de l'angiocholite et permet de mettre en évidence des complications locales comme des abcès hépatiques ou une thrombose de la veine porte (5,8,22). Néanmoins il convient de rappeler la mauvaise sensibilité de la tomodensitométrie pour la visualisation de lithiases qui peuvent être radio transparentes jusque dans 24% des cas (22,23).

La cholangio-IRM est l'imagerie de choix pour le diagnostic d'angiocholite en raison d'une excellente sensibilité pour la dilatation des voies biliaires et la visualisation de la cause, mais est difficilement accessible en urgence (5,24).

L'écho-endoscopie est un examen de première intention idéal mais la complexité de cet examen, le caractère opérateur-dépendant, les risques de complications et l'accessibilité parfois difficile au matériel et aux opérateurs font qu'en pratique courante cet examen est réalisé après l'imagerie conventionnelle dans la plupart des cas. L'écho-endoscopie permet également en cas de suspicion tumeur maligne de réaliser des prélèvements à visée anatomo-pathologique ou cytologique et un bilan d'extension local notamment par l'exploration des ganglions intraabdominaux.

En cas d'angiocholite survenant dans le contexte d'une prothèse biliaire en place, il est nécessaire d'évoquer une obstruction ou un dysfonctionnement de la prothèse, l'examen de choix est alors une endoscopie à visée diagnostique et thérapeutique, dont l'urgence est à évaluer en fonction des signes de gravité cliniques et biologiques (5).

## Diagnostic microbiologique

Les deux principales sources de documentation microbiologique dans l'angiocholite viennent des hémocultures et de la culture de bile.

Les recommandations internationales de prise en charge de l'angiocholite proposent la réalisation systématique d'hémocultures et la réalisation d'une culture de bile en cas de geste sur les voies biliaires (25).

Une bactériémie est retrouvée dans 40 % des cas et les taux de bactériémies sont les plus élevés en cas de prothèse en place dans les voies biliaires (12).

Les bactéries principales retrouvées dans les angiocholites sont (11,12,26–30) :

- Entérobactéries : *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp
- Bacilles à Gram négatif non fermentant : *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp
- Cocci à Gram positif : *Enterococcus* spp, *Streptococcus* spp
- Anaérobies

Les hémocultures étaient polymicrobiennes dans 20% dans deux larges séries d'angiocholites bactériémiantes au Japon et en Corée sur un total de 839 cas (31,32).

Tableau 2 : Documentation bactériologique des angiocholites bactériémiantes dans la littérature

Bactérie	Étude			
	Gomi 2017 (12)	Sung 2012 (29)	Melzer 2007 (30)	Lee 2007 (28)
<u>Total</u>	<u>6433</u>	<u>556</u>	<u>49</u>	<u>145</u>
<i>E. coli</i> n ; (%)	635 (39)	147 (26)	34 (56)	76 (52)
<i>Klebsiella</i> spp n ; (%)	401 (25)	107 (20)	17 (28)	41 (28)
<i>Enterococcus</i> spp n ; (%)	150 (9)	116 (21)	1 (2)	15 (10)
<i>Enterobacter</i> spp n ; (%)	77 (5)	39 (7)	1 (2)	Non disponible
<i>Staphylococcus</i> spp n ; (%)	50 (3)	20 (4)	1 (2)	0
Anaérobies n ; (%)	42 (3)	9 (2)	0	8 (6)
<i>Pseudomonas</i> spp n ; (%)	36 (2)	89 (16)	2 (3)	4 (3)
<i>Streptococcus</i> spp n ; (%)	35 (2)	32 (6)	1 (2)	9 (6)
Autres entérobactéries n ; (%)	34 (2)	62 (11)	4 (7)	8 (6)
Levures n ; (%)	6 (0,4)	0	0	0
Autres n ; (%)	150 (9)	70 (13)	0	0

## Pronostic

L'angiocholite est une maladie potentiellement grave avec un taux de mortalité global de 3 à 11% dans les études les plus récentes, selon le contexte clinique (33–36).

Les recommandations de la TG18 proposent de classer les angiocholites selon leur gravité en trois grades (tableau 3). La présence d'au moins un critère du grade le plus élevé suffit à classer dans ce grade.

Tableau 3 : Gradation de la gravité d'une angiocholite et mortalité prédite selon les TG18

<b>Grade</b>	<b>Signes</b>	<b>Mortalité toutes causes à 30 jours</b>
Légère (I)	Absence de signe du grade II ou III	1,2%
Modérée (II)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Globules blancs &gt; 12 000 ou &lt; 4 000/mm<sup>3</sup></li><li>- Fièvre ≥ 39°C</li><li>- Age ≥ 75 ans</li><li>- Bilirubine totale ≥ 5mg/dl soit 85µmol/l</li><li>- Albuminémie &lt; 0,7 fois la limite inférieure de la normale</li></ul>	2,6%
Grave (III)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nécessité d'amines vasopressives</li><li>- Troubles de conscience</li><li>- Détresse respiratoire</li><li>- Oligurie, créatininémie &gt;175µmol/l</li><li>- INR &gt; 1,5</li><li>- Plaquettes &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></li></ul>	5,1%

*Source : Kiriya et al. (5,33)*

C'est sur ces critères que sont classées les angiocholites dans de nombreuses études s'intéressant aux schémas de prise en charge de l'angiocholite (cf. plus bas).



## Prise en charge thérapeutique

Le traitement de l'angiocholite comporte deux piliers principaux : l'antibiothérapie et le drainage des voies biliaires.

### Antibiothérapie

L'antibiothérapie est initialement empirique et active sur les bactéries les plus fréquemment responsable d'angiocholites (26,37). L'antibiothérapie doit donc tenir compte de l'épidémiologie locale et de la prévalence de bactéries multirésistantes en particulier en cas d'angiocholite nosocomiale (26,38).

### Interprétation de la culture de bile

L'intégration des bactéries retrouvées dans la bile dans le spectre antibiotique est discutée (8). Les hémocultures et la culture de bile peuvent donner des résultats très différents. Par exemple, les taux de cultures positives à entérocoques et anaérobies est environ 5 fois plus important pour la bile que pour les hémocultures (12,28,32). L'intérêt de considérer les résultats de la culture de bile se pose souvent de manière rétrospective dans la prise en charge après évolution favorable de l'épisode infectieux et ceux-ci peuvent avoir été modifiés par l'antibiothérapie initiale, le prélèvement ayant régulièrement lieu après le début de l'antibiothérapie (26,32,39). Enfin, certaines pathologies non infectieuses touchant les voies biliaires s'accompagnent dans une proportion non négligeable (22 à 50 %) de cultures biliaires positives (26,39–41).

Park *et al.* en 2014, proposent des critères d'interprétation des cultures de bile dans une étude monocentrique rétrospective de 266 angiocholites bactériémiantes ayant bénéficiées d'une ou plusieurs cultures de bile. Cette étude suggère qu'environ 50% des bactéries retrouvées dans une culture de bile ne sont pas de vrais pathogènes, d'après l'inadéquation avec les résultats des hémocultures, l'amélioration clinique malgré l'absence de traitement contre ces bactéries et parfois la persistance de ces bactéries dans la bile malgré une guérison clinique. Le fait de prescrire une antibiothérapie efficace sur les bactéries de la bile ne modifiait pas la mortalité, contrairement à celles des hémocultures. En conclusion, les auteurs proposent de prendre en compte une culture de bile divergente par rapport aux hémocultures, uniquement quand celle-ci ne retrouve qu'une seule espèce bactérienne, en particulier des bacilles à Gram négatif (32).

### Traitement dirigé contre les bactéries à Gram positif :

Bien que les entérocoques soient fréquemment en cause dans les angiocholites, leur prise en compte systématique dans le spectre antibactérien ne fait pas partie de la plupart des recommandations (26,42).

La présence d'entérocoque dans les voies biliaires en dehors de tout contexte infectieux a déjà été montrée, en particulier en présence d'une prothèse biliaire (39–41).

Une étude rétrospective de 573 angiocholites bactériémiantes a démontré un sur-risque de mortalité en cas de traitement antibiotique initial ne couvrant pas les bactéries retrouvées dans les hémocultures avec 17 morts sur 133 traitements initiaux inadéquats (13%) et 21 morts sur 439 traitements adéquats d'emblée (5%) soit un odds ratio de 2,8 (IC<sub>95%</sub>[1,3-6,1] ; p=0,002). Bien que la présence d'entérocoque dans les hémocultures soit associée à un traitement initial inadéquat dans 40 cas sur 64 (63%), celle-ci n'était pas associée à la mortalité (31).

### Traitement dirigé contre les bactéries anaérobies :

Une documentation à anaérobies dans le cadre d'une angiocholite est peu fréquente et survient principalement par le biais de la culture de bile, les bactériémies à anaérobies étant encore plus rares. Ainsi dans un travail portant sur 6433 cas d'angiocholites, la prévalence des anaérobies dans les bactériémies et les cultures de bile étaient de 3% et 7% respectivement (12).

Lee *et al.* ont comparé en 2013 des cas d'une cohorte historique où l'utilisation de métronidazole était quasi-systématique à une cohorte prospective où le métronidazole n'était plus ajouté systématiquement que dans les angiocholites graves (grade III de la TG 07). L'étude incluait 338 patients dans le bras rétrospectif ayant reçu du métronidazole et 338 patients dans le bras prospectif n'en n'ayant pas reçu (traités par céphalosporines ou fluoroquinolones en cas d'allergie). Dans 520 cas (77%) l'angiocholite était due à une lithiase. Aucune différence en termes de mortalité, succès du drainage, durée nécessaire à l'amélioration des symptômes ou durée d'hospitalisation n'était observée (11).

Il semble donc que l'ajout systématique d'un antibiotique dirigé contre les anaérobies n'apporte pas de bénéfice dans la majorité des épisodes d'angiocholites. Néanmoins, en cas de signe de gravité ou de facteurs de risque spécifiques d'infection à anaérobies (comme la présence d'une fistule bilio-digestive ou d'abcès hépatique), un antibiotique dirigé contre les anaérobies pourrait être nécessaire.

### Concentration biliaire des antibiotiques

De nombreux auteurs proposent de porter le choix des molécules antibiotiques vers des molécules montrant une bonne concentration biliaire dans le cadre des angiocholites, mais les TG18 rappellent que lors d'une obstruction biliaire la diffusion des antibiotiques est très fortement diminuée (26,37,43).

Une étude récente a montré de manière prospective chez 62 patients avec une obstruction des voies biliaires et traités par ciprofloxacine ou céfotaxime intraveineux (200mg 2 fois par jour et 1g trois fois par jour respectivement) pendant au moins 24 heures et ayant bénéficié d'un drainage par voie endoscopique, que les taux biliaires de ces deux antibiotiques dépassaient la CMI des bactéries dans seulement 35% des patients (44).

Ce constat semble paradoxal en regard de l'efficacité clinique documentée de ces antibiotiques dans le cadre de l'angiocholite.

### ***Recommandations internationales :***

#### Tokyo guidelines 2018 (26) :

L'antibiothérapie recommandée en première intention pour une angiocholite communautaire comporte une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) ou de la pipéracilline/tazobactam. En cas de signe de gravité (grade III des TG18) ou en cas d'infection liée aux soins, un traitement permettant de couvrir l'entérocoque résistant à l'ampicilline par glycopeptide peut être discuté. Un aminoside peut être ajouté en cas de signe de choc septique, bien que l'indication ne soit pas consensuelle. L'utilisation d'antibiotiques actifs sur les anaérobies n'est pas recommandée en dehors de la présence d'une fistule bilio-entérique (26).

Tableau 4 : Recommandations de traitement antibiotique des angiocholites dans les Tokyo Guidelines 2018

Infection communautaire Grade I de gravité	Infection communautaire Grade II de gravité	Infection communautaire Grade III de gravité ou infection associée aux soins
Amoxicilline/acide clavulanique si la résistance est inférieure à 20%	Pipéracilline/tazobactam	Pipéracilline/tazobactam + Vancomycine
Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération	Céphalosporine de 4 <sup>ème</sup> génération +Vancomycine
Fluoroquinolone (en cas d'allergie aux pénicillines)	Fluoroquinolone (en cas d'allergie aux pénicillines)	Aztréonam +Vancomycine
Ertapénème	Ertapénème	Imipénème + Vancomycine

L'adjonction de métronidazole à une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération ou une fluoroquinolone est recommandée en cas d'anastomose bilio-entérique présente

En cas de portage documenté d'entérocoque résistant aux glycopeptides la vancomycine peut être remplacée par la daptomycine ou le linézolide

*Source : Gomi et al. (26)*

Selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) (42):

Le chapitre spécifique sur les infections biliaires dans les recommandations de prise en charge des infections intra-abdominales compliquées de 2010, propose une antibiothérapie active principalement sur les entérobactéries en première intention pour les angiocholites communautaires non graves (grade I et II de la TG18) avec une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération non active sur *Pseudomonas aeruginosa*.

En cas d'infection grave, associée aux soins ou survenant après une fistule bilio-entérique il est recommandé d'élargir le spectre initial de l'antibiothérapie pour couvrir les entérobactéries, les *Pseudomonas spp* et les anaérobies par le céfépime associé au métronidazole, la pipéracilline associée au tazobactam, une carbapénème ou une fluoroquinolone associée au métronidazole.

Dans le cas des infections associées aux soins, l'IDSA recommande également l'adjonction de glycopeptide afin de couvrir également les entérocoques.

### **Recommandations en France :**

Les recommandations françaises de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation) de traitement des infections intra-abdominales **excluent** spécifiquement les angiocholites de leurs définitions (45,46).

Les recommandations de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) de prise en charge de la lithiase biliaire renvoient aux Tokyo Guidelines pour l'antibiothérapie dans les angiocholites (47).

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) incluent les angiocholites dans le cadre plus large des infections intra-abdominales, rendant ces recommandations difficiles à analyser dans ce travail (48).

Durée d'antibiothérapie :

Selon les recommandations de la TG18, après documentation microbiologique, l'antibiothérapie doit être adaptée aux bactéries retrouvées et poursuivie pour une durée de 4 à 7 jours après le contrôle du foyer infectieux (26).

Trois études principales portant sur le traitement court des angiocholites ont montré, pour un traitement court (2 à 7 jours, selon l'étude) après contrôle du foyer infectieux, qu'il n'y avait pas de différence significative de récurrence d'angiocholite, de défaillance d'organe ou de mortalité, sur un total de 361 épisodes. En revanche il y avait une tendance à une durée d'hospitalisation plus courte dans les groupes « traitements courts » (36,49,50). Une seule étude guidait l'arrêt des antibiotiques par la survenue de l'apyrexie pendant au moins 24 heures après contrôle du foyer infectieux (50).

**Au vu de tous ces résultats, ainsi que les séries cliniques d'études publiées et rapportant la durée de traitement antibiotique effective, il semble possible de proposer un traitement antibiotique de moins de 7 jours et guidé par l'évolution clinique (en particulier l'apyrexie) après la levée de l'obstacle.**

## Prise en charge mécanique de l'obstacle

Afin d'éliminer le facteur responsable de l'augmentation de la pression biliaire, la prise en charge de l'obstacle présent sur les voies biliaires est souvent nécessaire. Le choix de la technique de drainage (endoscopique ou radiologique) dépend de la cause de l'obstruction, de la gravité de l'angiocholite, du terrain du patient et de considérations anatomiques de faisabilité du drainage. Dans certaines situations le drainage des voies biliaires peut survenir de manière spontanée et les cas d'angiocholites post-opératoires ou par reflux ne nécessitent habituellement pas de drainage endoscopique. Le drainage chirurgical des voies biliaires est exceptionnel.

Les TG18 recommandent le drainage systématique des voies biliaires en cas d'angiocholite modérée à grave (grade II et III).

Dans le cadre des angiocholites de grade III, le drainage doit avoir lieu de manière urgente, dès que possible dans les 12 à 24 premières heures et dans le cadre des angiocholites de grade II, il doit être réalisé de manière précoce (dans les 48 heures).

Au contraire, dans le cadre d'une angiocholite légère (grade I) le drainage n'est la plupart du temps pas nécessaire, mais devra être réalisé en cas d'aggravation ou de l'absence d'amélioration clinique et/ou biologique avec un traitement antibiotique seul (38).

**En résumé, l'angiocholite est une infection des voies biliaires survenant à la suite d'un obstacle à l'écoulement de la bile de manière transitoire ou permanente et nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente médicale et le plus souvent endoscopique, associée à une antibiothérapie active principalement sur les entérobactéries.**

## Entérobactéries BLSE

### Définition

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif présents en grande quantité dans l'intestin, elles sont à la fois des commensales naturelles chez l'homme et des pathogènes majeurs en médecine humaine.

Un mécanisme important de résistance des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines est la production d'une  $\beta$ -lactamase inactivant de façon irréversible la  $\beta$ -lactamine vis-à-vis de sa cible : la transpeptidase.

Une  $\beta$ -lactamase est considérée comme ayant un spectre élargi (BLSE) si elle hydrolyse toutes les pénicillines, mais aussi les céphalosporines de première, deuxième et troisième génération (C3G) et les monobactames (51). L'antibiogramme d'une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE) est défini par l'existence d'une synergie *in vitro* entre les C3G et les inhibiteurs de pénicillinase (52).

### Épidémiologie

Les infections à entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) constituent un problème de santé publique en France et dans le monde de par leur fréquence croissante depuis une quinzaine d'années (53,54).

#### Données de Santé Publique France

Les données épidémiologiques récentes de surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) dans le cadre du réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) montrent un nombre de cas incidents (colonisation ou infection) d'EBLSE en hospitalisation de 15 267 en 2016 dont 9% de bactériémies et 8% provenant de prélèvements profonds ou respiratoires protégés (55). Les espèces les plus représentées étaient *E. coli* (58%) et *K. pneumoniae* (25%).

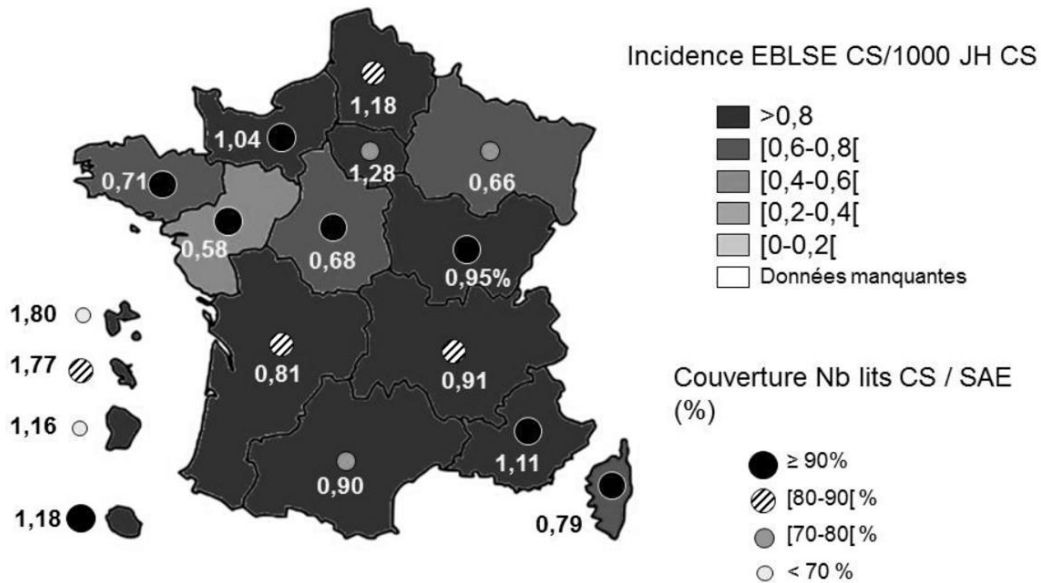
Tableau 5 : Évolution 2002-2016 des EBLSE dans le réseau BMR-RAISIN

Evolution des EBLSE de 2002 à 2016 (données globales)															
Données globales															
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre EBLSE	1 875	1 761	1 665	2 352	2 514	3 486	5 048	5 946	6 992	8 475	10 778	12 234	13 876	15 090	15 267

Source : Jarlier et al. (55)

Figure 3 : Carte de l'incidence des EBLSE en court séjour en France.

**BMR-Raisin 2016 – Incidences globales des EBLSE /1 000 JH (court séjour uniquement, n=944) par région**



Source : Santé Publique France (56)

### Données européennes :

Les données du centre européen de contrôle et prévention des maladies (ECDC) montrent une augmentation depuis 10 ans de l'incidence de la résistance aux C3G avec notamment une augmentation du taux de souches d'*E. coli* résistantes aux C3G de 9,5% en 2010 à 15% en 2017 en Europe, pour des souches issues d'infections invasives (57,58).

La prévalence importante des BLSE est, entre autres raisons, favorisée par l'utilisation large des  $\beta$ -lactamines (53).

### Poids économique et de santé

#### Coût

Les infections à EBLSE entraînent un coût en raison d'une part de la nécessité plus fréquente d'hospitalisation, de l'allongement de la durée d'hospitalisation, de l'utilisation d'antibiotiques plus coûteux et de la mise en place de mesures d'hygiène hospitalière plus stricte (isolement physique, port de surblouse) (55,59–61).



## Mortalité

Deux équipes ont tenté d'estimer la mortalité liée aux BMR en France en 2012 et en Europe en 2015 en utilisant les données du EARS-Net et attribuent aux *E. coli* résistant aux C3G une mortalité de 2234 et 33 110 en France et en Europe respectivement (1,60).

Le risque d'antibiothérapie empirique inadéquate liée aux BMR pourrait être responsable d'un plus mauvais pronostic (62,63).

## Émergence de la résistance aux carbapénèmes

Depuis quelques années de plus en plus de souches d'*E. coli* produisent des carbapénémases, ce qui entraîne un risque important de diffusion horizontale en raison de la présence en grande quantité d'*E. coli* dans le microbiote comme commensal et également l'importance d'*E. coli* comme pathogène majeur (64–66). La résistance aux carbapénèmes est le plus souvent associée à d'autres résistances (fluoroquinolones, aminosides et co-trimoxazole) chez les entérobactéries réalisant des souches multi voire pan-résistantes pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont rares (62).

Le nombre de cas incident d'infections rapportées à entérobactéries productrice de carbapénémase en France a augmenté entre 2010 et 2015 de 28 à 942, selon Santé Publique France. La France reste relativement peu impactée en regard de certains pays voisins en Europe comme l'Italie, la Grèce et Malte (67).

La préservation des carbapénèmes est un enjeu majeur de santé publique avec de plus en plus de méthodes mises en œuvre pour diminuer l'utilisation des carbapénèmes dans le contexte hospitalier (53,68).

**En résumé, les BMR augmentent en Europe, en particulier les BLSE et les entérobactéries productrices de carbapénémases et entraînent un coût et une gravité potentielle liée à la diminution des options thérapeutiques. Ce constat démontre la nécessité de trouver des alternatives aux antibiotiques touchés par ces mécanismes de résistance.**

# Témocilline

## Historique

La témocilline est une  $\beta$ -lactamine, dérivée semi-synthétique 6-alpha-méthoxylpénicilline de la ticarcilline (69).

La témocilline a été développée dans les années 1980 et a connu un échec commercial en France en raison principalement de son spectre étroit, alors considéré comme un désavantage. L'intérêt pour la témocilline est réapparu dans le contexte de la diffusion des EBLSE et depuis 2013 une autorisation de mise sur le marché en France est en vigueur avec pour indication les infections urinaires (cystites et infections compliquées), bactériémies et infections de plaies (2). A l'heure actuelle, la témocilline est disponible en France, en Angleterre, en Belgique, aux Pays-Bas et au Luxembourg (2,69–73).

## Mode d'action

Comme toutes les pénicillines son mécanisme d'action passe par une fixation inhibitrice d'une transpeptidase normalement responsable de la polymérisation du peptidoglycane. La témocilline se fixe de manière covalente au site actif de la protéine liant les pénicillines (PLP) et stoppe la polymérisation du peptidoglycane. L'inhibition de la formation du peptidoglycane entraîne l'arrêt de la multiplication bactérienne et la bactéricidie par activation d'auto-lysines (74).

## Spectre antibactérien

La témocilline possède un spectre antibactérien étroit ciblé sur les entérobactéries mais également sur d'autres bactéries à Gram négatif comme *Burkholderia cepacia*, *Neisseria* spp, *Haemophilus* spp et *Pasteurella* spp (71). Les bactéries hors spectre principales, en comparaison avec d'autres pénicillines hautement actives sur les entérobactéries, sont : *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp, les bacilles à Gram négatif anaérobies stricts, *Clostridium difficile* et les cocci à Gram positif.

Ce spectre antimicrobien particulier permet de supposer un plus faible impact potentiel sur le microbiote intestinal et un moindre risque de colite à *C. difficile* en comparaison avec d'autres

antibiotiques de la même classe, bien que, ce dernier point ne soit à l'heure actuelle corroboré par aucune donnée clinique ou expérimentale (71).

La particularité de la témocilline réside dans sa résistance, conférée par la présence du résidu méthoxy, à la plupart des  $\beta$ -lactamases lui permettant de garder une activité malgré la présence d'une céphalosporinase ou de BLSE et même de certaines carbapénémases (75,76).

Tableau 6 :  $\beta$ -lactamases et activité de la témocilline

Classe	Enzyme	Exemple	Stabilité de la témocilline
<b>A</b>	Pénicillinase	TEM-1, TEM-2, SHV-1	<b>Oui</b>
	BLSE	Dérivés de TEM/SHV, CTX-M, PER, VEB	<b>Oui</b>
	Carbapénémase	KPC	<b>Oui</b>
<b>B</b>	Métallo- $\beta$ -lactamase	IMP, VIM, NDM-1	Non
<b>C</b>	Céphalosporinase	AmpC	<b>Oui</b>
<b>D</b>	Oxacillinase	Oxa	<b>Oui</b> (sauf Oxa 48)

Sources : Livermore et al. ; Alexandre et al. (75,76)

## Pharmacocinétique

La témocilline s'administre par voie parentérale uniquement, intraveineuse ou intramusculaire. Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant ce qui signifie que le temps passé au-dessus de la CMI est le meilleur paramètre de relation pharmacocinétique/pharmacodynamie prédictif de l'efficacité microbiologique du traitement (76,77).

L'élimination est principalement rénale, justifiant une adaptation en cas d'insuffisance rénale (69). Le volume de distribution est de 0,2 litre/kg avec une fixation protéique de 80% environ et une demi-vie d'élimination de 5 heures permettant une administration toutes les 12 heures (76). À la posologie de 2g toutes les 12 heures la concentration plasmatique au pic est de 147 mg/L, et celle en résiduel de 28 mg/L (78).

La diffusion de la témocilline dans divers tissus a été étudiée et montre une diffusion urinaire importante avec une diffusion prostatique plus faible, une diffusion pulmonaire moyenne et une diffusion neuro-méningée faible (76).

Tableau 7 : Diffusion de la témocilline dans les principaux compartiments

Tissu	Dose (en g)	Mode d'administration	Délai entre administration et mesure (en h)	Concentration moyenne	Ratio tissu/sérum
Urine	0,5	IM	12	490mg/L	98
Prostate	2	IV	1,8	38mg/kg	0,35
Poumon	2	IV	0,5	45mg/kg	0,26
Bile	1	IV	1	120mg/L	1,1

IV = intraveineux, IM = intramusculaire

Source : Alexandre et al. (76)

Les études sur la diffusion biliaire de la témocilline montrent une diffusion excellente dans les voies biliaires avec des taux jusqu'à 8 à 10 fois supérieurs aux concentrations sériques (79–81). Ces concentrations semblent nettement moins importantes en cas d'obstruction des voies biliaires.

Le tableau 7 rapporte les principaux résultats des études réalisées sur la diffusion de la témocilline dans les voies biliaires en présence ou non d'obstruction biliaire. Ces études sont anciennes et concernaient en majorité des patients bénéficiant d'une endoscopie ou d'une cholécystectomie en dehors de tout contexte aigu de sepsis.

Tableau 8 : Concentration biliaire dans la voie biliaire principale de témocilline

Étude	Obstruction	n	Posologie	Délai entre administration et dosage	Concentration biliaire (voie biliaire principale) de témocilline mg/L : médiane [IQR]
Spelberg (79)	Oui	6	1g	1h	13 [8-49]
	Non	6	1g	1h	75 [2-186]
Poston (81)	Non	8	1g	1-3h	513 [340-546]
Uwaydah (82)	Oui	7	2g/12h	1-2h	94 [41-275]
	Non	7	2g/12h	1-2h	868 [109-1390]

## Efficacité chez l'Homme

Les données de l'efficacité clinique de la témocilline chez l'adulte dans des infections à entérobactéries sont peu nombreuses.

Deux principales études cliniques ont démontré l'efficacité de la témocilline dans des infections urinaires et des pneumonies principalement :

Balakrishnan *et al.* publient en 2011 une étude rétrospective de tous les patients traités au moins 3 jours par témocilline dans six centres du Royaume-Uni entre 2008 et 2010. On dénombre 92 patients inclus comportant 42 infections urinaires, 42 bactériémies et 8 pneumonies nosocomiales. Les patients ont été séparés en deux groupes selon la dose de témocilline reçue « groupe optimal » (n=66) pour une dose de 2g/12h ou l'équivalent adapté à la fonction rénale et le « groupe sous-optimal » (n=26) pour des doses inférieures. Les résultats montrent une efficacité clinique et une efficacité microbiologique de 91% et 92%, respectivement, dans le groupe « optimal ». Cette efficacité était non atténuée par la présence de souches productrices de  $\beta$ -lactamase de type AmpC ou BLSE. L'efficacité clinique et microbiologique était de 73% et 63 % respectivement dans le groupe « sous-optimal » avec de plus nombreux échecs sur les bactéries résistantes aux C3G dans ce sous-groupe (83).

Habayeb *et al.* rapportent l'efficacité de témocilline dans une étude de 94 patients traités pour une pneumonie nosocomiale entre 2011 et 2012 dans un centre au Royaume-Uni par amoxicilline + témocilline avec un taux d'efficacité clinique de 82% (84).

Les autres études s'intéressaient à de plus petits effectifs et ont montré une efficacité dans des cas d'infections respiratoires, de bactériémies, d'infections intra-abdominales, d'abcès cutanés et d'infections urinaires pour des posologies de 2 à 6 g par jour (77,85–88).

Les données sur l'utilisation de la témocilline dans les infections biliaires sont rares :

Spelsberg *et al.* ont rapporté en 1985 dans une étude de pharmacocinétique de la témocilline, les résultats clinique de son utilisation à une posologie de 1g/12h dans 16 cas d'infections biliaires non spécifiées mais ayant nécessité un traitement chirurgical et montrent une efficacité dans 100% des cas (79).

Dans une lettre au *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Gupta *et al.* rapportent un cas d'angiocholite traitée par témocilline avec échec, récurrence de bactériémie et l'apparition d'une résistance à la témocilline sur la deuxième bactériémie. Ce résultat pouvait être expliqué par la présence initiale d'une insuffisance rénale aiguë ayant fait diminuer les doses de témocilline administrées, couplée à l'absence de correction de la posologie lors de la correction de l'insuffisance rénale. Enfin, la patiente présentait une cholangite sclérosante pouvant expliquer une diminution de l'excrétion biliaire de la témocilline. Il s'agit du seul cas rapporté de sélection *in vivo* de résistance à la témocilline lors d'une bactériémie à entérobactérie chez l'homme (89).

Neuf essais cliniques de la témocilline sont répertoriés sur les bases de données de l'ANSM, l'EU Clinical Trials Register et Clinical trial.gov (90–92) :

- 1) Un essai randomisé contrôlé en réanimation d'administration de témocilline à la dose de 6g/24h en continu ou en discontinu (3 fois par jour) pour une infection pulmonaire ou intra-abdominale
- 2) Une étude ouverte de phase IV de la pharmacocinétique de la témocilline en pédiatrie dans le traitement des infections urinaires et des angiocholites dans un contexte de cirrhose
- 3) Un essai français randomisé ouvert contrôlé, TEMOCARB, évaluant l'efficacité de la témocilline comparé aux carbapénèmes pour les infections urinaires à BLSE sensibles à la témocilline
- 4) Une étude de l'impact de la témocilline sur le microbiote intestinal, comparé à celui du céfotaxime, dans des traitements d'infections urinaires fébriles
- 5) Une étude non contrôlée ouverte française de l'efficacité du traitement par la témocilline d'infections urinaires compliquées à EBLSE ou productrice d'AmpC (TEMO-ESBL)
- 6) Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamie chez les patients traités par témocilline en dehors de réanimation (TEMO-DELTA) pour des infections urinaires, intra-abdominales ou respiratoires
- 7) Une étude ouverte de pharmacocinétique chez des patients hémodialysés traités par témocilline
- 8) Une cohorte prospective observationnelle des effets indésirables de la témocilline à Amiens

- 9) Une étude de la pharmacocinétique et pharmacodynamie des patients traités par témocilline et d'autres  $\beta$ -lactamines en réanimation, ouverte avec deux groupes parallèles : sujet normo-rénal et insuffisant rénal.

Une autre étude, TEA-trial, a été arrêtée pour manque d'inclusion après 9 mois, il s'agissait d'une étude non contrôlée ouverte au Royaume-Uni de traitement par la témocilline des infections urinaires compliquées à EBLSE ou productrice d'AmpC.

Ces études vont permettre d'améliorer la connaissance sur cet antibiotique en pratique clinique. Un certain nombre de questions restent en suspens. Il manque de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'homme pour choisir le meilleur schéma thérapeutique de la témocilline (continu ou discontinu, posologie, durée de perfusion), des essais cliniques pourraient également aider à orienter le choix de la concentration critique de la témocilline pour les entérobactéries (cf. ci-dessous) et la durée du traitement. Par ailleurs, certaines infections qui pourraient bénéficier d'un traitement par témocilline ont été peu étudiées dans le cadre d'essais cliniques, comme les infections d'origine biliaire.

## Valeurs limites de CMI et concentration critique

Les études de sensibilité des entérobactéries à la témocilline ont été principalement réalisées en Belgique et au Royaume-Uni et réalisées dans les années 1980. Depuis la fin des années 2000 des études de susceptibilité à la témocilline sont de nouveau disponibles.

La témocilline présente des CMI<sub>50</sub>, CMI<sub>90</sub> et Concentration Minimale Bactéricide (CMB) assez proches entre elles (ratio de 1 à 2) (69,70,76).

Dans l'ensemble les CMI<sub>90</sub> de la témocilline contre les entérobactéries vont de 2 à 32 mg/L, avec une majorité des souches entre 4 et 8 mg/L et plus de 90 % des souches d'entérobactéries inhibées par une concentration de 16 mg/L de témocilline (tableau 9 et figure 4) (71,93–100).

Les études s'intéressant aux entérobactéries productrices de BLSE ou surexprimant AmpC montrent des CMI plus élevées que pour les souches non BLSE/AmpC, entre 8 et 32 mg/L (tableau 9 et figure 5) (99,101–104).

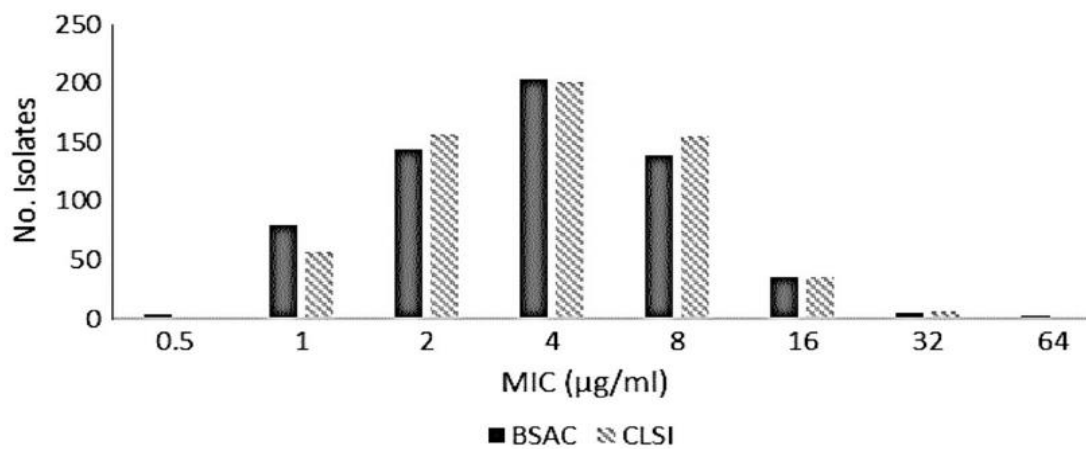
Les CMI sont à peu près égales dans ces différentes études pour toutes les entérobactéries en dehors d'une tendance chez *Serratia marcescens* à des CMI plus élevées (70).

Tableau 9 : Fréquence de cumulée des CMI dans une revue actualisée de la littérature concernant la sensibilité à la témocilline des souches cliniques d'*E. coli*, *Klebsiella* spp et *Enterobacter* spp

<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Enterobacter</i> spp	Nombre total de souches	CMI (pourcentage cumulatif des souches)			
		≤ 4 mg/L	8 mg/L	16 mg/L	≥32 mg/L
<b>Sauvage</b>	2114	75%	95%	100%	100%
<b>BLSE et/ou AmpC</b>	3249	29%	68%	90%	100%

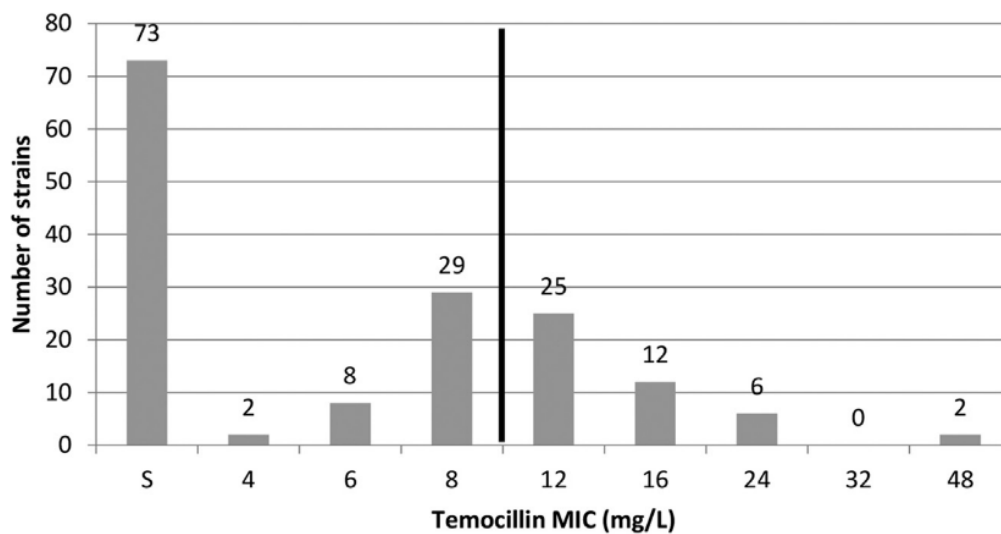
Sources : (93,96,105,97,98,75,101,106,102,107–112,99,113,114).

Figure 4 : Distribution des CMI à la témocilline de 613 souches



Source : Ip et al. (111).

Figure 5 : Distribution des CMI à la témocilline de 157 souches d'*E. coli* producteurs de BLSE



Source : Duployez et al. (114).



L'absence de conduite à tenir claire quant à la technique de référence de mesure de la CMI pour la témocilline est responsable d'une grande disparité entre les études. L'EUCAST, la CA-SFM et la BSAC proposent l'utilisation d'une méthode par diffusion en milieu solide pour l'établissement de la CMI d'une souche à la témocilline (115–117). Les dernières études mettent en évidence des résultats comparables pour les techniques en milieu solide par disque ou E-test® (99,103,72).

Les recommandations de bonnes pratiques de l'EUCAST ne proposent pas de seuil de concentration critique pour la CMI afin de définir la sensibilité des souches à la témocilline, néanmoins elles proposent de se référer aux recommandations locales pour l'utilisation de la témocilline dans les pays qui y ont accès (115).

Tableau 10 : Concentrations critiques pour la témocilline selon le pays

Référence/Société savante	Pays	Année	Concentration critique (mg/L)	
			Sensible	Résistant
Fuchs (97)	Belgique	1984	≤16	≥32
CA-SFM (117)	France	2014	≤8	>8
CRG (73)	Pays-Bas	2000	≤8	>32
BSAC (116)	Royaume-Uni	2007	≤8	>8
	- Infections systémiques - Infections urinaires		≤32	>32

Certaines études chez l'être humain et dans des modèles murins suggèrent qu'une posologie de la témocilline à 6g/24h pourrait permettre d'obtenir une concentration au-dessus d'une CMI à 16mg/L pendant une durée prolongée (80% du temps où la concentration sérique de drogue libre est supérieure à la CMI) (76,99,118–120).

### Effets indésirables

Comme toutes les β-lactamines, la témocilline est bien tolérée dans l'ensemble, avec un risque allergique commun aux autres antibiotiques de la classe. Les études cliniques réalisées rapportent un profil de tolérance favorable de la témocilline jusqu'à 6g/24h (87). La plupart des effets indésirables rapportés sont de fréquence indéterminée en raison de l'absence d'utilisation large de la témocilline.

Tableau 11 : Effets indésirables potentiels de la témocilline

<b>Allergies</b>	Urticaire, éruption, purpura Fièvre, arthralgie, myalgies transitoires Éosinophilie Œdème de Quincke (rare)
<b>Vasculaire</b>	Phlébite (injection intraveineuse)
<b>Système nerveux central</b>	Convulsions à doses élevées et principalement dans le cadre d'une insuffisance rénale et/ou de lésion neurologique sous-jacente
<b>Liés au mode d'administration</b>	Douleur au point d'injection (occasionnellement)

Source : HAS (2)

## Rationnel de l'utilisation de la témocilline dans l'angiocholite

Nous venons d'exposer les différents arguments qui plaident en faveur de l'utilisation de la témocilline dans les angiocholites :

- L'angiocholite aiguë est une infection impliquant des entérobactéries
- L'utilisation rapide d'antibiotiques actifs sur les bactéries responsables d'angiocholites est essentielle
- La diffusion d'entérobactéries productrices de BLSE en France est un problème de santé publique
- Réduire l'utilisation des carbapénèmes est un objectif majeur de santé publique actuellement
- La témocilline reste active sur un grand nombre d'entérobactéries productrices de BLSE et pourrait avoir un impact limité sur le microbiote intestinal
- La témocilline est fortement concentrée dans les voies biliaires
- Les recommandations d'antibiothérapie dans les angiocholites ne proposent pas de prendre en compte l'entérocoque ou les anaérobies en première intention en l'absence de signe de gravité ou de contexte lié aux soins ou nosocomial

**En résumé, la témocilline est une  $\beta$ -lactamine délaissée qui redevient intéressante pour traiter les entérobactéries en contexte de résistance aux antibiotiques croissante, sa concentration biliaire en fait un candidat pour traiter les infections des voies biliaires mais à l'heure actuelle le seuil de CMI à retenir, la posologie précise et le meilleur schéma d'administration ne sont pas élucidés.**

## **Objectifs de l'étude**

Les objectifs de cette étude étaient d'analyser les épisodes d'angiocholites aiguës bactériémiantes à entérobactéries hospitalisées à l'hôpital Beaujon, d'en déterminer les caractéristiques épidémiologiques cliniques et microbiologiques afin d'estimer la sensibilité globale de ces épisodes à la témocilline et de déterminer si la témocilline pourrait être une alternative au traitement des angiocholites.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique. Tous les dossiers rapportés à un codage du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) d'angiocholites aiguës survenant chez des patients adultes entre le 1<sup>er</sup> septembre 2015 et le 31 décembre 2017 à l'hôpital Beaujon ont été examinés.

L'hôpital Beaujon est un hôpital universitaire, à Clichy-La-Garenne en Île-de-France, qui possède un pôle gastroentérologique d'excellence et est notamment reconnu pour son service de pancréatologie et son service de chirurgie des voies biliaires. Ces services prennent en charge de nombreux patients atteints de tumeurs du pancréas et des voies biliaires avec une répercussion attendue sur l'épidémiologie locale et la surreprésentation de pathologies rares des voies biliaires (121,122). Le palmarès 2019 Le Point des cliniques et hôpitaux classe l'hôpital Beaujon premier en France pour la prise en charge des cancers du foie et du pancréas (123). Le service de médecine interne assure le conseil antibiotique à l'aide d'une équipe mobile d'intervention en infectiologie, qui a acquis une compétence particulière concernant les infections digestives et hépatobiliaires en particulier (124).

Le diagnostic d'angiocholite était retenu si l'épisode correspondait aux critères d'une angiocholite **certaine** selon la TG18 ou **suspectée** si le compte-rendu ne mentionnait aucun diagnostic alternatif et que l'imagerie était compatible avec une angiocholite (5). Seuls les épisodes d'angiocholites bactériémiantes avec documentation microbiologique à au moins une entérobactérie ont été retenus pour ce travail.

Pour chaque patient inclus dans l'analyse définitive un recueil de données a été effectué sur la base de dossiers médicaux informatisés : compte-rendu, lettres, résultats de biologie, imagerie et prescription hospitalières.

Les données suivantes ont été collectées de manière rétrospective : caractéristiques démographiques (âge, sexe), antécédents médicaux (en particulier de cancer digestif potentiellement impliqué dans une compression des voies biliaires), caractéristiques cliniques lors de l'épisode (signe de choc septique, gravité, étiologie, durée d'hospitalisation), caractéristiques biologiques (bilan hépatique), caractéristiques microbiologiques (espèce

bactérienne, antibiogramme dont la sensibilité à la témocilline), traitement prescrit et devenir du patient.

Après analyse des dossiers, une infection était définie comme nosocomiale si l'infection survient après 48h d'hospitalisation, associée aux soins s'il s'agit d'une infection nosocomiale ou si elle survient <48h après l'hospitalisation chez un patient avec un contact avec une structure de santé définie par :

- a) Soins infirmiers à domicile ou la présence d'un cathéter central ou périphérique, une hémodialyse ou une chimiothérapie intraveineuse datant de moins de 30 jours
- b) La présence d'un cathéter urinaire
- c) Hospitalisé dans un centre de soins de courte durée <90 jours avant la première hémoculture positive
- d) Résidant dans un établissement de soins de longue durée

Enfin, une infection était d'origine communautaire dans les autres cas.

Le score de Charlson, reflet des comorbidités, était calculé d'après les données des antécédents médicaux (125).

Sur la base des données de microbiologie et de prescription nous avons défini *a posteriori* le critère « d'antibiothérapie adaptée », ce critère correspond à l'adéquation entre le spectre des antibiotiques prescrits en premier lieu (à l'admission ou lors du diagnostic dans les cas d'angiocholites nosocomiales) et l'antibiogramme de toutes les bactéries documentées par hémoculture.

De la même manière, les épisodes ont été classés en deux groupes : témocilline-efficace (TE) ou témocilline-non-efficace (TNE) selon que l'ensemble des souches bactériennes issues des hémocultures étaient rendues sensibles ou non à la témocilline.

Les CMI des souches résistantes à la témocilline, d'après les résultats du diamètre d'inhibition des disques de diffusion de l'antibiogramme en milieu solide, ont été confirmées à l'aide d'un E-test® (97,99).

### Analyse statistique

Les résultats sont présentés en nombre absolu et pourcentage pour les variables qualitatives et sous forme de moyenne et écart-type pour les variables quantitatives. Les données manquantes et non applicables ont été censurées.

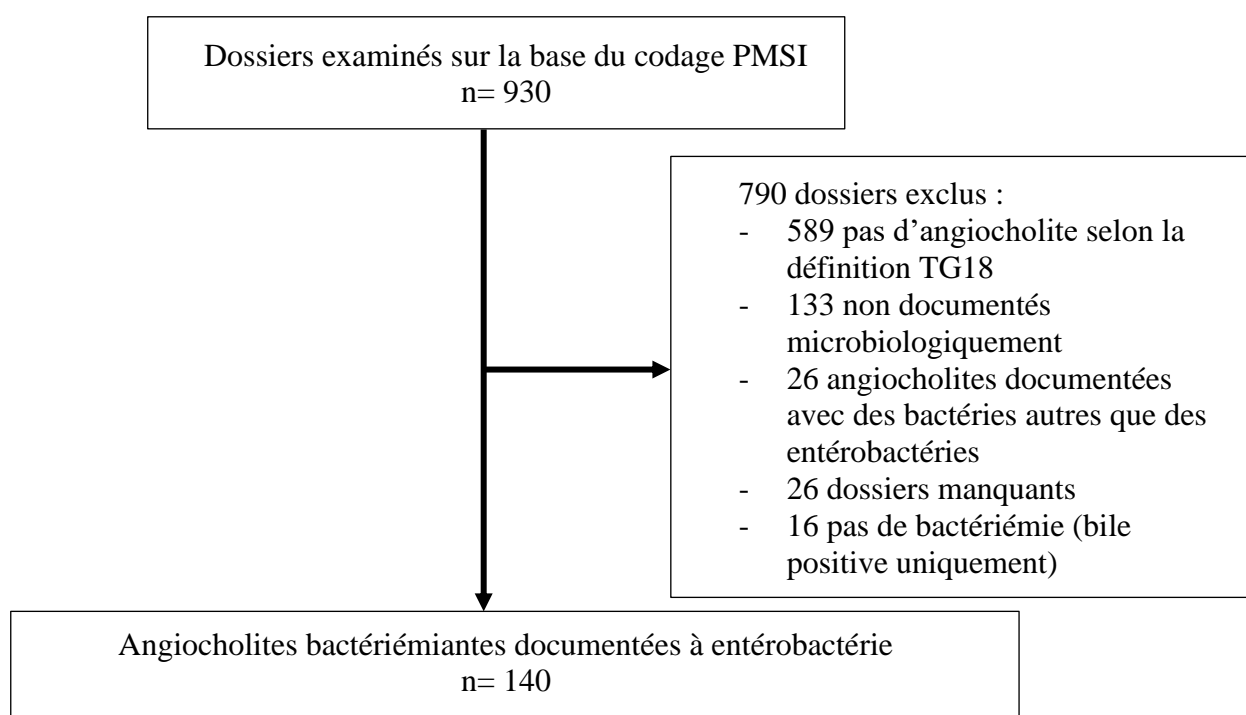
Les deux groupes TE et TNE ont été comparés par analyse univariée en utilisant le test de Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives (ou test exact de Fisher pour des valeurs attendues inférieures à 5) et test de Wilcoxon pour les variables quantitatives, selon les recommandations. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel STATA 13® (College station, USA) et le site BiostaTGV (126).

## Résultats

### Patients et épisodes

Après examen des dossiers cliniques et microbiologiques, 140 épisodes d'angiocholites aiguës infectieuses bactériémiantes à entérobactéries, ont été retenus à l'hôpital Beaujon sur la période de septembre 2015 à décembre 2017. Dix-sept patients ont été inclus deux fois en raison d'une récurrence d'angiocholite sur la période de recueil.

Figure I : Diagramme de flux.



### Caractéristiques des 123 patients inclus

Il s'agissait en majorité d'hommes, âgés de plus de 65 ans et présentant de nombreuses comorbidités. La plupart présentaient un cancer digestif avec en premier lieu les carcinomes du pancréas. La cause principale d'immunodépression chez ces patients était la présence d'une chimiothérapie récente. Du matériel (drain, prothèse) était en place dans les voies biliaires dans la plupart des cas. La majorité des patients avaient été hospitalisés dans les 3 mois précédents et la moitié des patients avaient reçu une antibiothérapie dans les 3 mois.

Tableau I : Caractéristiques démographiques des 123 patients

Caractéristique	n ; (%) ou moyenne (écart-type)
Âge (années)	67 (9)
Femmes	53 (43)
Score de Charlson	5 (3)
<b>Cancer digestif actif</b>	84 (68)
<i>Carcinome pancréas (adénocarcinome, cholangiocarcinome et ampullome)</i>	69 (82)
<i>Carcinome hépatocellulaire</i>	4 (5)
<i>Autres<sup>1</sup></i>	11 (13)
Diabète	34 (29)
Antécédent d'angiocholite	50 (41)
Matériel en place dans les voies biliaires (prothèse, drain)	70 (57)
<b>Immunodépression</b>	61 (52)
<i>VIH avec un taux de CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></i>	1 (1)
<i>Chimiothérapie dans les 3 derniers mois</i>	54 (89)
<i>Traitement immunosuppresseur</i>	6 (10)
- <i>Dont traitement pour une transplantation hépatique</i>	3 (5)
Antibiotique dans les 3 mois <i>29 données manquantes</i>	47 (50)
Hospitalisation dans les 3 mois	94 (79)

<sup>1</sup> *Autres : 3 métastases d'adénocarcinome du colon, 5 cancers gastriques, 1 TIPMP mixte, 1 TNE du pancréas, 1 indifférencié de primitif inconnu*

### Caractéristiques cliniques des 140 épisodes

L'angiocholite était grave dans 28% des cas avec un choc septique initial dans la moitié de ces cas. La cause principale était la compression d'origine maligne (53,5%). L'angiocholite révélait le cancer dans quatre cas, soit 9% des patients consultant pour angiocholite sans cancer digestif connu. La majorité des épisodes étaient liés aux soins. Tous les patients hospitalisés en réanimation l'étaient dans les 24 premières heures. Le taux de décès de toute cause était de 8% (13 cas).



Tableau II : Caractéristiques cliniques, biologiques et évolution des 140 épisodes

Caractéristique	n ; (%) ou moyenne (écart-type)
Signes de choc septique	19 (14)
<b>Gravité selon le grade Tokyo Guidelines 2018</b>	
<i>Grade I</i>	11 (8)
<i>Grade II</i>	88 (64)
<i>Grade III</i>	38 (28)
Perturbation du bilan hépatique	140 (100)
ASAT (UI/l)	181 (163)
ALAT (UI/l)	138 (112)
GGT (UI/l)	586 (377)
PAL (UI/l)	427 (219)
Bilirubine totale (µmol/l)	67 (54)
<b>Étiologie</b>	
<i>Lithiases biliaires</i>	25 (18)
<i>Causes bénignes (sténose, reflux, post-CPRE, tumeur bénigne, etc...)<sup>1</sup></i>	40 (28,5)
<i>Causes malignes (compression tumorale, sténose tumorale)</i>	75 (53,5)
Lié aux soins ou nosocomial	108 (77)
Hospitalisation en réanimation	23 (17)
Documentation par hémoculture(s) positive(s) seule(s)	111 (79)
Hémoculture et culture de bile positives	29 (21)
Geste sur les voies biliaires (endoscopie ou radiologique)	72 (51)
Durée de traitement antibiotique (en jours)	11 (5)
Durée d'hospitalisation (en jours)	15 (11)
Limitation de soin suite à l'épisode d'angiocholite	32 (25)
Décès pendant l'hospitalisation	13 (8)

<sup>1</sup> Cause bénigne : 7 dysfonctions de prothèses d'origine non tumorale, 3 post opératoires, 6 post CPRE, 9 sténoses, 16 reflux, 2 compressions par une tumeur bénigne, 1 hémobilie iatrogène surinfectée

## Microbiologie

Parmi les 140 épisodes de bactériémies, 55 étaient polymicrobiens, dont 32 avec uniquement des entérobactéries et 23 avec également d'autres espèces (*Enterococcus* spp N=17 ; *P. aeruginosa* n= 4 ; *Streptococcus* spp n = 2 ; Anaérobies n = 2).

Au total 196 entérobactéries étaient retrouvées avec en premier lieu *E. coli* et *K. pneumoniae*.

Tableau III : Entérobactéries retrouvées dans les bactériémies des épisodes d'angiocholites

Bactérie	n ; (%)
<i>E. coli</i>	122 (62)
Dont BLSE	11 (9)
<i>Klebsiella</i> spp	45 (23)
Dont BLSE	3 (7)
<i>Enterobacter</i> spp	12 (6)
Dont BLSE	1 (8)
Dont céphalosporinase déréprimée	2 (17)
<i>Citrobacter freundii</i>	7 (3)
Dont BLSE	0 (0)
Dont céphalosporinase déréprimée	2 (29)
<i>Morganella morganii</i>	5 (3)
Dont BLSE	0 (0)
Dont céphalosporinase déréprimée	1 (20)
Autres <sup>1</sup>	5 (3)
Dont BLSE	0 (0)
Dont céphalosporinase déréprimée	1 (20)
<b>Total</b>	196 (100)
Entérobactéries résistantes aux C3G	26 (13)
Dont BLSE	15 (58)
Dont céphalosporinase déréprimée	6 (23)
Autres mécanismes de résistances aux C3G	5 (19)
Entérobactéries résistantes ou intermédiaires à la pipéracilline/tazobactam	24 (12)
Entérobactéries résistantes à la témocilline	16 (8)

<sup>1</sup> Deux *Citrobacter koseri* ; une *Hafnia alvei* ; une *Serratia marscesces* ; une *Raoultella ornithinolytica*

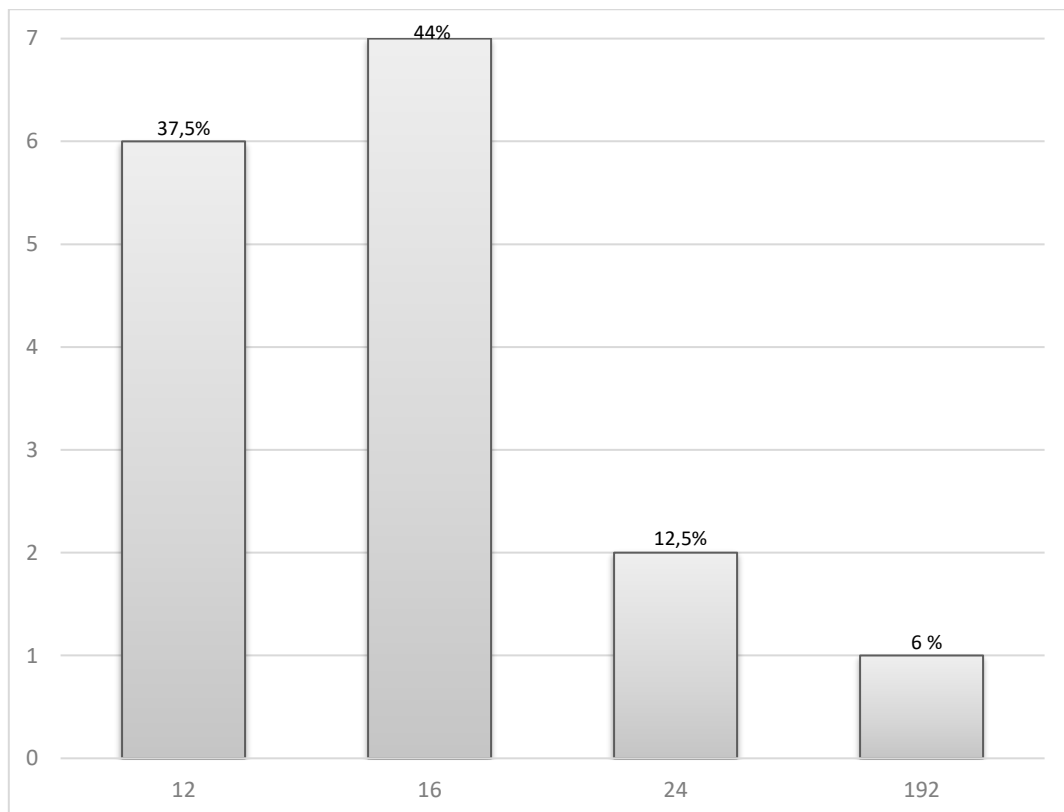
Les souches d'entérobactéries retrouvées dans les bactériémies étaient sensibles aux C3G dans 170 cas (87%), sensibles à la pipéracilline/tazobactam dans 172 cas (88%) et à la témocilline dans 180 cas (92%). Ces résultats étaient non statistiquement différents ( $p=0,24$ ).

### Entérobactéries résistantes à la témocilline

Nous avons recueilli 16 entérobactéries résistantes à la témocilline, correspondant à 16 épisodes cliniques différents chez 16 patients différents.

Il s'agissait de douze *E. coli*, deux *E. cloacae*, un *C. freundii* et une *S. marcescens*. Ces bactéries présentaient de nombreuses co-résistances : seuls cinq *E. coli* restaient sensibles aux C3G dont deux étaient également sensibles à la pipéracilline/tazobactam et trois parmi les *E. coli* résistants aux C3G étaient sensibles à la pipéracilline/tazobactam (deux présentaient une BLSE). Douze entérobactéries résistantes à la témocilline provenaient d'épisodes nosocomiaux (75%) contre 27 des entérobactéries sensibles à la témocilline (14%) ;  $p<0,001$ .

Figure II : Répartition des CMI à la témocilline des entérobactéries résistantes à la témocilline en mg/L



## Utilisation des antibiotiques

Les antibiotiques utilisés en première intention étaient représentés majoritairement par les  $\beta$ -lactamines avec en premier lieu la ceftriaxone et le céfotaxime (50% des cas) suivi par la pipéracilline/tazobactam (33%) (tableau IV). Un antibiotique anti-anaérobies était associé dans 35% des cas et un aminoside dans 7% des cas. La plupart des traitements étaient de plus de 7 jours. L'antibiothérapie initiale ne couvraient pas les bactéries de l'hémoculture dans 21% des cas.

L'antibiothérapie était modifiée dans 104 cas (76%) suite aux résultats des antibiogrammes (tableau V). L'antibiotique utilisé le plus souvent de manière adaptée à l'antibiogramme était l'amoxicilline/acide clavulanique (30%) suivi par la ceftriaxone/céfotaxime (20%) puis la pipéracilline/tazobactam (19%).

Tableau IV : Antibiotiques utilisés de manière empirique

Antibiotique	n ; (%)
Amoxicilline/acide clavulanique	6 (4)
<b>Pipéracilline/tazobactam</b>	<b>45 (33)</b>
<b>Ceftriaxone/céfotaxime</b>	<b>67 (50)</b>
Céfépime	5 (4)
Carbapénème	12 (9)
..... <i>Imipénème</i> :	9 (7)
..... <i>Méropénème</i> :	3 (2)
Fluoroquinolones	2 (2)
<b>Antibiotiques associés</b>	
..... <i>Métronidazole</i> :	47 (35)
..... <i>Aminoside</i> :	10 (7)
..... <i>Glycopeptide</i> :	3 (2)
<b>Antibiothérapie empirique active sur toutes les bactéries d'emblée</b>	<b>108 (79)</b>

Tableau V : Antibiotiques utilisés après documentation

Antibiotique	n ; (%)
Amoxicilline	9 (7)
Témocilline	2 (1)
<b>Amoxicilline/acide clavulanique</b>	<b>41 (30)</b>
<b>Pipéracilline/tazobactam</b>	<b>26 (19)</b>
<b>Ceftriaxone/céfotaxime</b>	<b>28 (20)</b>
Céfépime	9 (7)
Carbapénème	11 (8)
..... <i>Imipénème</i> :	8 (6)
..... <i>Méropénème</i> :	3 (2)
Fluoroquinolones	12 (9)
<b>Antibiotiques associés</b>	
..... <i>Métronidazole</i> :	13 (9)
..... <i>Glycopeptide</i> :	8 (6)
..... <i>Linézolide</i> :	7 (5)

### Utilisation des carbapénèmes :

Douze patients ont reçu une carbapénème de manière empirique (9 imipénème et 3 méropénème), trois avaient un antécédent de BLSE (2 portage et 1 infection, en l'occurrence un premier épisode d'angiocholite), cinq étaient traités par carbapénème en empirique en raison d'un choc septique dans un contexte nosocomial (dont deux avaient été traités récemment par pipéracilline/tazobactam), deux patients présentaient une dégradation malgré un traitement par C3G, un patient présentait un antécédent d'angiocholite lié à *P. aeruginosa* résistant à la pipéracilline/tazobactam et le dernier patient était traité par carbapénème en raison d'un  $\beta$ -lactatest® douteux sur les résultats de l'hémoculture.

Parmi les douze épisodes traités de manière empirique par carbapénème, le traitement par carbapénème a été poursuivi en raison d'une bactériémie à *E. coli* BLSE dans deux cas (dont un résistant à la témocilline). Dans quatre cas supplémentaires le traitement n'a pas été modifié en raison du décès du patient. Pour les six cas restant l'antibiothérapie a été modifiée pour la pipéracilline/tazobactam dans deux cas, une fluoroquinolone dans un cas, la ceftriaxone dans un cas, l'amoxicilline/acide clavulanique dans un cas et l'amoxicilline dans un cas.

Par ailleurs, cinq épisodes ont été traités secondairement par carbapénème de manière adaptée à l'antibiogramme après un traitement par C3G dans quatre cas et par pipéracilline/tazobactam dans un cas pour quatre bactériémies à *E. coli* BLSE dont deux résistants à la témocilline et une bactériémie à *E. cloacae* BLSE résistant à la témocilline.

Deux patients ont bénéficié d'un traitement par témocilline, les cas cliniques sont rapportés dans la partie annexe de ce travail.

## Comparaison selon l'efficacité de la témocilline

En tenant compte de l'ensemble des bactéries documentées dans les hémocultures les épisodes étaient considérés comme sensibles à la pipéracilline/tazobactam dans 108 cas (77%), aux C3G dans 107 cas (76%) et à la témocilline dans 103 cas (74%) ( $p=1,0$ ).

Afin de déterminer les caractéristiques des épisodes en fonction de la sensibilité à la témocilline de l'ensemble des bactéries retrouvées dans les hémocultures, nous avons comparé les épisodes où la témocilline aurait été efficace (TE) ( $n=103$  épisodes) avec les épisodes où la témocilline aurait été inefficace (TNE) ( $n=37$  épisodes) (tableau VI).

Les deux groupes différaient de manière statistiquement significative en analyse univariée avec plus de cause d'origine maligne pour l'angiocholite dans le groupe TNE, plus d'origine nosocomiale, plus d'angiocholites de gravité de stade III et une mortalité plus importante. Le groupe TNE présentait également un plus grand nombre d'hémocultures polymicrobiennes en rapport avec le fait que la présence d'une bactérie à Gram positif était automatiquement classée dans le groupe TNE.

Ceci a permis de dégager un sous-groupe où la témocilline semble le plus efficace : pour un premier épisode non grave (grade I et II de la TG18) d'origine bénigne l'efficacité prédite de la témocilline était de 89% (25 épisodes/28). Dans ce même sous-groupe la sensibilité aux C3G était de 93% (26/28).

L'utilisation de témocilline seule, de manière adaptée à l'antibiogramme aurait pu remplacer l'utilisation de pipéracilline/tazobactam dans 14 cas sur 26 (54%) et l'utilisation de carbapénèmes dans 3 cas sur 11 (27%). Pour un patient traité effectivement par témocilline, la seule autre alternative était une carbapénème. Ainsi, les antibiotiques à large spectre auraient pu être épargnés dans 18 cas, soit 47% de leur utilisation et 13% de l'ensemble des épisodes.

L'utilisation de témocilline associée à la vancomycine de manière adaptée à l'antibiogramme aurait permis d'épargner six cas additionnel d'utilisation de pipéracilline/tazobactam et deux cas d'utilisation de carbapénème, soit un total d'épargne potentielle d'antibiotiques à large spectre dans 26 épisodes (19%).

Tableau VI : Comparaison des épisodes selon l'efficacité prédite de la témocilline

Caractéristique	Groupe TE n= 103 (74%)	Groupe TNE n= 37 (26%)	p-value
Femmes ; n (%)	49 (48)	14 (38)	0,41
Age ; moyenne (écart-type)	68 (9)	65 (9)	0,15
Score de Charlson ; moyenne (écart-type)	5 (3)	7 (3)	<b>0,007</b>
Matériel en place dans les voies biliaires ; n (%)	53 (51)	22 (59)	0,52
<b>Immunodépression ; n (%) :</b> <i>Données manquantes = 4</i>	49 (50)	21 (57)	0,44
VIH avec un taux de CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	0 (0)	1 (5)	-
Chimiothérapie dans les 3 derniers mois	41 (84)	19 (90)	-
Traitement immunosuppresseur	8 (16)	1 (5)	-
- Dont traitement pour une transplantation hépatique	3 (6)	0 (0)	-
Antibiothérapie dans les 3 mois ; n (%) <i>Données manquantes = 30</i>	47 (57)	15 (54)	0,9
Hospitalisation dans l'année ; n (%)	89 (88)	34 (92)	0,76
<b>Infection communautaire ; n (%)</b>	<b>26 (25)</b>	<b>6 (16)</b>	<b>0,049</b>
<b>Infection liée aux soins ; n (%)</b>	<b>54 (53)</b>	<b>15 (41)</b>	
<b>Infection nosocomiale ; n (%)</b>	<b>23 (22)</b>	<b>16 (43)</b>	
<b>Cause « maligne » ; n (%)</b>	<b>50 (49)</b>	<b>25 (68)</b>	<b>0,047</b>
<b>Gravité ; n (%)</b>			<b>0,008</b>
<b>TOKYO I ; n (%)</b>	<b>7 (7)</b>	<b>4 (11)</b>	
<b>TOKYO II ; n (%)</b>	<b>73 (72)</b>	<b>15 (43)</b>	
<b>TOKYO III ; n (%)</b>	<b>22 (22)</b>	<b>16 (46)</b>	
<b>Hémocultures polymicrobiennes ; n (%)</b>	<b>31 (30)</b>	<b>29 (78)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Geste de drainage ou de changement de prothèse ; n (%)	55 (53)	17 (47)	0,61
Durée d'hospitalisation (jours) ; moyenne (écart-type)	15 (11)	16 (10)	0,7
<b>Hospitalisation en réanimation ; n (%)</b>	<b>13 (13)</b>	<b>10 (27)</b>	<b>0,045</b>
<b>Décès ; n (%)</b>	<b>6 (6)</b>	<b>7 (19)</b>	<b>0,04</b>

## Discussion

L'objectif de ce travail était d'évaluer la place potentielle de la témocilline dans le traitement des angiocholites.

Nous avons mis en évidence une fréquence de 8% de résistance à la témocilline parmi les entérobactéries au sein des 140 épisodes d'angiocholites bactériémiantes à entérobactéries à l'hôpital Beaujon inclus. Ce taux de résistance était comparable aux taux de résistance des entérobactéries pour les deux autres principaux antibiotiques utilisés de manière empirique dans les épisodes d'angiocholites de notre série, à savoir les céphalosporines (ceftriaxone et céfotaxime) (13%) et la pipéracilline/tazobactam (12%) ( $p=0,24$ ).

Cependant, la témocilline a un spectre plus étroit que ces deux autres antibiotiques et la prise en compte de l'ensemble des pathogènes retrouvés dans les hémocultures est indispensable. Nous avons en conséquence analysé l'ensemble des germes retrouvés responsable de l'épisode d'angiocholite.

D'après cette analyse, seulement 74 % de des épisodes pouvaient répondre à la témocilline. Ce chiffre est comparable à ceux obtenus pour les céphalosporines (76%) et la pipéracilline/tazobactam (77%) ( $p=1,0$ ). Dans ce contexte, il ne semble pas raisonnable de proposer l'utilisation de la témocilline de manière empirique dans les épisodes d'angiocholites à l'hôpital Beaujon en raison d'un taux trop élevé d'échec prédit pour une infection potentiellement grave.

L'analyse de l'ensemble des bactéries issus des hémocultures de chaque épisode d'angiocholite a permis de classer les épisodes selon le caractère prédit efficace ou non-efficace de la témocilline et montrait des différences importantes entre les deux groupes. On observe ainsi plus de causes d'origine maligne, plus d'angiocholites nosocomiales, plus d'angiocholites de gravité de stade III (selon la classification de la TG18 (5)) et une mortalité plus importante dans le groupe témocilline non-efficace. Ceci a permis de dégager un sous-groupe où la témocilline semble le plus efficace, pour un premier épisode non grave (grade I et II de la TG18) d'origine bénigne l'efficacité prédite de la témocilline était de 89% (25 épisodes/28). Ce sous-groupe pourrait être une cible de l'utilisation de la témocilline en empirique étant donné le taux important d'efficacité et le caractère non grave des épisodes mais on remarque que la sensibilité au céfotaxime ou à la ceftriaxone dans ce groupe est également élevée (93% ; 26/28). Dans toutes les autres situations cliniques il paraît à ce jour déraisonnable de proposer la témocilline en premier choix en empirique.



Au vu des résultats de ce travail, la place de la témocilline dans les infections documentées paraît beaucoup plus intéressante, que ce soit en mono ou bithérapie, dans un objectif d'épargne des carbapénèmes et de  $\beta$ -lactamines à plus large spectre comme la pipéracilline/tazobactam. En effet, l'utilisation de témocilline aurait pu épargner la pipéracilline/tazobactam ou les carbapénèmes dans 18 cas, soit 47% de leur utilisation et 13% de l'ensemble des épisodes. Cette épargne d'antibiotique est un enjeu dans le contexte actuel d'antibiorésistance et le nombre de cas où la pipéracilline/tazobactam ou une carbapénème seraient épargnés par la témocilline pourrait augmenter dans l'avenir avec l'augmentation de la prévalence des E-BLSE et des carbapénémases (55,57).

Ce travail présente des limites méthodologiques.

Premièrement, le caractère monocentrique de cette étude ne permet pas de garantir une applicabilité des résultats à une large échelle. En effet l'hôpital Beaujon est un centre de référence pour les maladies néoplasiques du pancréas et des voies biliaires, ce qui entraîne une surreprésentation des causes malignes d'angiocholites dans nos résultats en comparaison avec d'autres séries d'angiocholites (11–13,15,16). Une des limites importantes de l'utilisation de la témocilline est le caractère polymicrobien des angiocholites, en particulier pour les bactéries exclues du spectre de la témocilline (entérocoques, anaérobies ou *P. aeruginosa*) et ici, 13% des angiocholites étaient polymicrobiennes, probablement du fait du recrutement particulier de Beaujon et de nombre important de patients avec prothèses biliaires (12,28,29). On remarque également une utilisation conséquente de métronidazole en première intention (35%) et supérieure à celle attendue selon le respect des recommandations de la TG18 et la prévalence habituelle des bactéries anaérobies (12,26,28,29).

Deuxièmement, il s'agit d'un recueil rétrospectif de données, avec des données manquantes concernant notamment l'état clinique des patients, ce qui limite l'applicabilité de ces résultats. Par ailleurs, comme notre objectif était d'étudier la sensibilité à la témocilline des entérobactéries, nous n'avons pris en compte ici que les épisodes documentés par une hémoculture et avec au moins une entérobactérie mise en évidence. Les prélèvements biliaires éventuels n'ont pas été pris en compte car leur responsabilité dans la pathogénèse de l'angiocholite est débattue et qu'ils sont la plupart du temps réalisés sous antibiothérapie (29,32,49).

Troisièmement, nous avons réalisé une analyse statistique univariée pour la comparaison entre les deux groupes d'épisodes (témocilline efficace ou non), il est en conséquence probable que

la significativité statistique des différences observées ne soit pas indépendante, la présence d'un cancer digestif pouvant agir comme biais de confusion entre le risque de résistance à la témocilline et risque de mortalité. En effet, la présence d'un cancer digestif évolué pourrait être à la fois un facteur de risque d'angiocholite, d'infection nosocomiale, de résistance antibactérienne (par des expositions postérieures à des antibiotiques à large spectre) et de mortalité.

Enfin, les concentrations critiques des entérobactéries pour la témocilline n'étant pas consensuelles, il convient de rappeler que la concentration critique choisie dans cette étude était de 8mg/L. Ce choix fait écho aux recommandations de la CA-SFM de 2014 et est fondé sur les conclusions de la plupart des études de pharmacocinétique et de CMI des entérobactéries à la témocilline. Néanmoins, comme nous l'avons discuté plus haut certains auteurs proposent qu'une concentration critique de 16mg/L pourrait également être retenue pour des infections invasives et en particulier si la dose de témocilline est augmentée à 6g/24h (71,76). De la même manière on rappelle que la concentration critique pour la témocilline retenue en Belgique est de 16mg/L (97).

Si le seuil de 16mg/L avait été utilisé dans cette étude, il ne resterait que trois entérobactéries résistantes à la témocilline, ce qui ferait une différence significative d'efficacité de la témocilline comparée à la pipéracilline/tazobactam et à ceftriaxone/céfotaxime ( $p < 0,001$ ) en faveur de l'utilisation de la témocilline. En utilisant cette définition nous retrouvons 115 épisodes témocilline efficace (82%) contre 25 épisodes témocilline non efficace (18%).

Au total, notre étude montre qu'une utilisation de la témocilline de manière probabiliste ne pourrait être envisageable que pour un premier épisode non grave (grade I et II de la classification des TG18) de cause bénigne, à l'hôpital Beaujon, mais le céfotaxime ou la ceftriaxone dans ce cas semblent une solution aussi pertinente. En revanche, l'utilisation de la témocilline de manière documentée pourrait permettre l'épargne d'antibiotiques à large spectre, avec une place qui pourrait prendre de l'importance à l'avenir.

Des études supplémentaires pourraient s'intéresser à l'utilisation de la témocilline dans les angiocholites documentées à entérobactéries ou de manière probabiliste pour les épisodes non graves (stade I et II de la classification de la TG18) chez des patients à faible risque d'entérobactéries résistantes à la témocilline (causes bénignes et premier épisode).

## Conclusion

---

Notre étude met en lumière la place potentielle de la témocilline dans le traitement des angiocholites bactériémiantes à entérobactéries.

Une utilisation empirique semble limitée par un taux d'efficacité prédite basse sauf dans le cas des premiers épisodes non graves d'origine bénigne. En outre, la témocilline pourrait être utilisée après documentation microbiologique et antibiogramme afin d'épargner les antibiotiques à plus large spectre. La place de la témocilline dans un objectif d'épargne de carbapénèmes et de la pipéracilline/tazobactam pourrait être grandissante dans le futur avec l'augmentation attendue de la prévalence des bactéries multirésistantes en particulier des EBLSE et des entérobactéries produisant des carbapénémases.

En comparaison aux autres  $\beta$ -lactamines, l'impact potentiellement plus faible de la témocilline sur le microbiote et le risque théoriquement moins élevé de sélection de bactéries multirésistantes en font une voie de recherche intéressante.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* janv 2019;19(1):56-66.
2. CT-14132\_NEGABAN\_PIC\_INS\_Avis2\_CT14132.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14132\\_NEGABAN\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14132.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14132_NEGABAN_PIC_INS_Avis2_CT14132.pdf)
3. Ltd BPG. What if it's acute cholangitis? *Drug Ther Bull.* 1 août 2005;43(8):62-4.
4. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 févr 2018;9(1):1-7.
5. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):17-30.
6. Osmosis. Ascending cholangitis (acute cholangitis) - causes, symptoms, diagnosis, & pathology [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=TuHskzj25X0>
7. Ahmed Almumtin. Obstructive jaundice management [Internet]. Health & Medicine présenté à; 16:55:53 UTC [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/amomtan/obstructive-jaundice-management>
8. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 24 juin 2019;
9. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* juill 2016;65(1):146-81.
10. Payen J-L, Muscari F, Vibert E, Ernst O, Pelletier G. [Biliary lithiasis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. juin 2011;40(6):567-80.
11. Lee JK, Park CW, Lee SH, Kang HW, Kwon JH, Kim JH, et al. Updates in bacteriological epidemiology of community-acquired severe acute cholangitis and the effectiveness of metronidazole added routinely to the first-line antimicrobial regimen. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* déc 2013;19(6):1029-34.
12. Gomi H, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2017;24(6):310-8.
13. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2013;20(1):8-23.
14. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis.* mars 1966;19(3):273-92.
15. Tohda G, Ohtani M, Dochin M. Efficacy and safety of emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis in the elderly. *World J Gastroenterol.* 7 oct 2016;22(37):8382-8.
16. Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *J Clin Diagn Res JCDR.* mars 2014;8(3):103-7.
17. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep.* avr 2011;13(2):166-72.
18. Dinc T, Kayilioglu SI, Coskun F. Evaluation and Comparison of Charcot's Triad and Tokyo Guidelines for the Diagnosis of Acute Cholangitis. *Indian J Surg.* oct 2017;79(5):427-30.

19. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2013;20(1):24-34.
20. Rickes S, Treiber G, Mönkemüller K, Peitz U, Csepregi A, Kahl S, et al. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. *Scand J Gastroenterol.* juill 2006;41(7):838-43.
21. Lee HW, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo D-W, Lee SK, et al. Diagnostic performance of the current risk-stratified approach with computed tomography for suspected choledocholithiasis and its options when negative finding. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI.* août 2019;18(4):366-72.
22. Patel NB, Oto A, Thomas S. Multidetector CT of Emergent Biliary Pathologic Conditions. *RadioGraphics.* 1 nov 2013;33(7):1867-88.
23. Anderson SW, Rho E, Soto JA. Detection of biliary duct narrowing and choledocholithiasis: accuracy of portal venous phase multidetector CT. *Radiology.* mai 2008;247(2):418-27.
24. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Katsube T, Suga T, et al. MR Imaging of Acute Biliary Disorders. *RadioGraphics.* 1 mars 2007;27(2):477-95.
25. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):96-100.
26. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):3-16.
27. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):59-67.
28. Lee C-C, Chang I-J, Lai Y-C, Chen S-Y, Chen S-C. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis. *Am J Gastroenterol.* mars 2007;102(3):563-9.
29. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang C-I. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. *Am J Gastroenterol.* mars 2012;107(3):473-83.
30. Melzer M, Toner R, Lacey S, Bettany E, Rait G. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J.* déc 2007;83(986):773-6.
31. Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, Hikone M, Kosaka A, Chino R, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2017;23(10):740-7.
32. Park JW, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Sung YK, Kang C-I. How to interpret the bile culture results of patients with biliary tract infections. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 1 juin 2014;38(3):300-9.
33. Kiriyaama S, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* juin 2017;24(6):329-37.
34. Gravito-Soares E, Gravito-Soares M, Gomes D, Almeida N, Tomé L. Clinical applicability of Tokyo guidelines 2018/2013 in diagnosis and severity evaluation of acute cholangitis and determination of a new severity model. *Scand J Gastroenterol.* mars

2018;53(3):329-34.

35. Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Przegląd Gastroenterol.* 2018;13(1):16-21.
36. Doi A, Morimoto T, Iwata K. Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2018;24(11):1184-9.
37. SNFGE. *Recommandations de Pratique Clinique Prise en Charge de la Lithiase Biliaire.* 2010.
38. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 1 janv 2018;25(1):31-40.
39. Salvador VBDG, Lozada MCH, Consunji RJ. Microbiology and Antibiotic Susceptibility of Organisms in Bile Cultures from Patients with and without Cholangitis at an Asian Academic Medical Center. *Surg Infect.* 24 févr 2011;12(2):105-11.
40. Matyjas T, Kaczka K, Witas H, Płoszaj T, Matyjas K, Pomorski L. Cholelithiasis - always infected? *Pol Przegl Chir.* 30 juin 2017;89(3):23-6.
41. Oliveira RS de, Silva P da, Queiroz CAS, Terra-Júnior JA, Crema E. PREVALENCE OF BACTERIOBILIA IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE COLECYSTECTOMY. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg.* 16 août 2018;31(3):e1392.
42. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2010;50(2):133-64.
43. Westphal J-F, Brogard J-M. Biliary Tract Infections: A Guide to Drug Treatment. *Drugs.* 1999;57(1):81-91.
44. Dhalluin-Venier V, Bazin C, Massias L, Farah RB, Boytchev I, Fritsch J, et al. Effects of biliary obstruction on the penetration of ciprofloxacin and cefotaxime. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2008;20(2):127-30.
45. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2015;34(2):117-30.
46. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin Jean-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Prise en charge des infections intra-abdominales. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):75-99.
47. Prise en charge de la lithiase biliaire. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 mars 2011;18(1):11-20.
48. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives)
49. van Lent AUG, Bartelsman JFWM, Tytgat GNJ, Speelman P, Prins JM. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* avr 2002;55(4):518-22.
50. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, et al. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol.* déc 2011;46(12):1411-7.
51. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol.* 2015;17:11-21.
52. Le Page S, Raoult D, Rolain J-M. Real-time video imaging as a new and rapid tool for

- antibiotic susceptibility testing by the disc diffusion method: A paradigm for evaluating resistance to imipenem and identifying extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Int J Antimicrob Agents*. 1 janv 2015;45(1):61-5.
53. HCSP. Prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 févr [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=162>
  54. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. mars 2008;8(3):159-66.
  55. Jarlier V ; Arnaud I. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin Résultats 2015. 2017 p. 112. (Saint-Maurice : Santé publique France).
  56. Portail documentaire Santé publique France [Internet]. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=13442](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=13442)
  57. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
  58. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2013. Luxembourg: Publications Office; 2014.
  59. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. mars 2013;11(3):321-31.
  60. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:56.
  61. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 oct 2009;49(8):1175-84.
  62. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 nov 2018;67(12):1803-14.
  63. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2010;54(12):5099-104.
  64. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):153-63.
  65. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. oct 2011;17(10):1791-8.
  66. Simoni S, Caucci S, Brenciani A, Morroni G, Giovanetti E, Menzo S, et al. Increase and diversity of carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolates, Italy. *Future Microbiol*. 1 août 2019;14(12):1035-42.
  67. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 28 févr 2019 [cité 10 oct 2019];24(9). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402177/>

68. Tacconelli E. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS. :7.
69. Fantin B. Plaidoyer pour la témocilline. *J Anti-Infect.* 1 mars 2012;14(1):1-2.
70. Soubirou J-F. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? *J Anti-Infect.* 1 juin 2013;15(2):60-70.
71. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother.* févr 2009;63(2):243-5.
72. Alexandre K. Place de la témocilline dans le traitement probabiliste des infections urinaires communautaires. 29 juin 2017 [cité 14 mai 2019]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01592138>
73. Gevoeligheidsbepalingen CR. Interpretatie van gevoeligheidsonderzoek en gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2000;8:79-81.
74. Pharmacomedicale.org [Internet]. [cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>
75. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N. Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother.* mai 2006;57(5):1012-4.
76. Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Temocillin. *Clin Pharmacokinet.* mars 2018;57(3):287-96.
77. 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.
78. 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.
79. Spelsberg F, Bauernfeind A, Wiest W, Hanser P. Biliary concentrations of temocillin. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:122-7.
80. Maudgal DP, Lanzini A, Northfield TC, Bridges C, Joseph AE. Quantification of temocillin biliary excretion and gallbladder bile concentration in healthy subjects. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:146-50.
81. Poston GJ, Greengrass A, Moryson CJ. Biliary concentrations of temocillin. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:140-5.
82. Uwaydah M, Vartivarian S, Harakeh H, Awdeh A, Najjar F. Potential role of temocillin in the treatment of biliary sepsis. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:186-90.
83. 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  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* nov 2011;66(11):2628-31.
84. 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.* 2015;34(8):1693-9.
85. Legge JS, Reid TMS, Palmer JBD. Clinical Efficacy, Tolerance and Pharmacokinetics of Temocillin in Patients with Respiratory Tract Infections. *Drugs.* 1 juin 1985;29(5):118-21.
86. Schulze B, Heilmann HD. Treatment of severe infections with temocillin. Clinical and bacteriological evaluation. *Drugs.* 1985;29 Suppl 5:207-9.
87. 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.
88. Habayeb H, Grundy C, Rangaiah J, Van de Velde S. Continuous beta-lactam intravenous antibiotic infusions for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents.* sept 2018;52(3):436-7.
89. Gupta ND, Smith RE, Balakrishnan I. Clinical efficacy of temocillin. *J Antimicrob Chemother.* août 2009;64(2):431-3.
90. Répertoires des essais cliniques de médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/(offset)/4)
91. Clinical Trials Register [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
92. Search of: temocillin - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=temocillin&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
93. Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH, Clayton JP, Cole M, Comber KR, et al. BRL 17421, a novel beta-lactam antibiotic, highly resistant to beta-lactamases, giving high and prolonged serum levels in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1981;20(1):38-46.
94. Jules K, Neu HC. Antibacterial activity and beta-lactamase stability of temocillin. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1982;22(3):453-60.
95. Landuyt HWV. In Vitro Activity of Temocillin (BRL 17421), a Novel  $\beta$ -Lactam Antibiotic. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* 1982;22:6.
96. Bolivar R, Weaver SS, Bodey GP. Comparative in vitro study of temocillin (BRL 17421), a new penicillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 avr 1982;21(4):641-5.
97. Fuchs PC, Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. Temocillin: In Vitro Activity Against 734 Selected Clinical Isolates, Including  $\beta$ -Lactamase-Producing Strains. :9.
98. Vanhoof R, Bérin C, Carpentier M, Fagnart O, Glupczynski Y, Mans I, et al. Comparative in vitro activity of temocillin and other antimicrobial agents against Enterobacteriaceae isolated from patients admitted to five Belgian hospitals. *Acta Clin Belg.* déc 2001;56(6):354-9.
99. Alexandre K, Réveillon-Istin M, Fabre R, Delbos V, Etienne M, Pestel-Caron M, et al. Temocillin against Enterobacteriaceae isolates from community-acquired urinary tract infections: low rate of resistance and good accuracy of routine susceptibility testing methods. *J Antimicrob Chemother.* 6 avr 2018;
100. Glupczynski Y, McGlillavry G, Yourassowsky E. Temocillin: comparative in vitro activity against gram-negative clinical isolates. *Acta Clin Belg.* 1988;43(3):194-8.
101. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, de Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. In vitro activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* avr 2006;57(4):771-4.
102. Tärnberg M, Östholm-Balkhed Å, 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.* 1 août 2011;30(8):981-7.
103. Titelman E, Iversen A, Kahlmeter G, Giske CG. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *APMIS.* 2011;119(12):853-63.
104. Rodriguez-Villalobos H, Bogaerts P, Berhin C, Bauraing C, Deplano A, Montesinos I, et al. Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals. *J Antimicrob Chemother.* janv 2011;66(1):37-47.

105. Clarke AM, Zemcoc SJV. Comparative in-vitro activity of temocillin (BRL 17421), a new penicillin. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 1983;11(4):319-24.
106. 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.* 10 oct 2007;26(11):777-83.
107. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Med Mal Infect.* févr 2013;43(2):62-6.
108. Woodford N, Pike R, Meunier D, Loy R, Hill R, Hopkins KL. In vitro activity of temocillin against multidrug-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp., and evaluation of high-level temocillin resistance as a diagnostic marker for OXA-48 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother.* févr 2014;69(2):564-7.
109. 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.
110. 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.
111. Ip M, Lai CK, Fung KSC, Wong K-T, Zhu C, Van de Velde S, et al. Activity of temocillin and 15 other agents, including fosfomycin and colistin, against Enterobacteriaceae in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(12):2491-4.
112. 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.* janv 2017;87(1):71-3.
113. Kresken M, Körber-Irrgang B, Pfeifer Y, Werner G. Activity of temocillin against CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Germany. *Int J Antimicrob Agents.* 1 janv 2018;51(1):159-60.
114. Duployez C, Loïez C, Cattoen C, Wallet F, Vachée A. In vitro activity of temocillin against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urinary tract infections in France. *Med Mal Infect.* févr 2019;49(1):47-53.
115. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
116. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. BSAC Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing Version 6.1, February 2007 [Internet]. 2007. Disponible sur: [http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/version\\_6.1.pdf](http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/version_6.1.pdf)
117. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2018/12/CASFMV2\\_SEPTEMBRE2018.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2018/12/CASFMV2_SEPTEMBRE2018.pdf)
118. 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.
119. Alexandre K, Soares A, Chau F, Fantin B, Caron F, Etienne M. Temocillin breakpoints in pyelonephritis: evaluation in a murine model due to ESBL-producing *Escherichia coli* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 25 janv 2019;
120. 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.* 2016;71(7):1899-904.

121. Scigliano S, Lebtahi R, Maire F, Stievenart JL, Kianmanesh R, Sauvanet A, et al. Clinical and imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience. *Endocr Relat Cancer*. 1 sept 2009;16(3):977-90.
122. Bouquot M, Gaujoux S, Cauchy F, Birnbaum D, Dokmak S, Levy P, et al. Pancreatectomy for pancreatic incidentaloma: What are the risks? *Pancreatology*. 1 janv 2018;18(1):114-21.
123. Malye JV François. Le palmarès des hôpitaux et cliniques : méthodologie [Internet]. *Le Point*. 2019 [cité 26 août 2019]. Disponible sur: [https://www.lepoint.fr/sante/le-palmares-des-hopitaux-et-cliniques-methodologie-21-08-2019-2330873\\_40.php](https://www.lepoint.fr/sante/le-palmares-des-hopitaux-et-cliniques-methodologie-21-08-2019-2330873_40.php)
124. Rossi G, Lafont E, Gasperini L, Dokmak S, Ronot M, Rossi B, et al. [Liver abscess]. *Rev Med Interne*. déc 2016;37(12):827-33.
125. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
126. BiostaTGV - Statistiques en ligne [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests>

## Annexe 1

Tableau : Causes possibles d'angiocholites

<b>Lithiase biliaire</b>
<b>Obstruction tumorale maligne</b>
Adénocarcinome du pancréas
Adénocarcinome de la vésicule biliaire
Cholangiocarcinome
Ampullome de Vater
Carcinome duodéal
Métastase hépatique ou ganglionnaire (hile hépatique)
<b>Sténose bénigne</b>
Post-cholécystectomie
Pancréatite aiguë et chronique
Cholangite sclérosante primitive
Cholangite auto-immune
Anomalie anatomique des voies biliaires congénitale
<b>Parasitaire</b>
<i>Ascaris lumbricoides</i>
<i>Clonorchis sinensis</i>
<i>Fasciola hepatica</i>
<i>Opisthorchis felineus</i>
<i>Opisthorchis viverrini</i>
<i>Echinococcus granulosus</i>
<i>Echinococcus multilocularis</i>
<i>Taenia Saginata</i>
<b>Autre</b>
Reflux biliaire
Diverticule duodéal
Hémobilie
<i>Sump syndrome</i>
Obstruction de stent/prothèse/drain des voies biliaires

## Annexe 2

---

Lors de cette étude nous avons relevé deux cas d'angiocholites traitées par la témocilline.

Ces deux patients ont été pris en charge dans le service de Médecine Interne à l'hôpital Beaujon, instigateur de cette étude.

Cas n°1 :

Un homme de 56 ans, présentant comme antécédent principal un adénocarcinome du côlon traité par colectomie gauche deux ans auparavant, était pris en charge en hôpital de jour d'oncologie par chimiothérapie intraveineuse par FOLFOX pour une évolution métastatique avec carcinose péritonéale traitée initialement par gastrectomie partielle et chimiothérapie intra-péritonéale.

Le jour du 6<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie le patient rapportait des épisodes de frissons malgré un traitement par Amoxicilline/acide clavulanique pris en ville pendant sept jours. Aucun point d'appel clinique n'était retrouvé et un couple d'hémoculture sur chambre implantable et en périphérie était réalisé.

Le patient était convoqué aux urgences en raison de la positivité des hémocultures à *E. coli* avec un différentiel de culture en faveur d'une infection de chambre implantable.

La chambre implantable, laissée en place, était traitée par verrous d'amikacine et un traitement antibiotique de cinq jours (ceftriaxone initialement puis amoxicilline) était prescrit.

A 24 heures de l'arrêt de l'antibiothérapie le patient présentait une douleur de l'hypochondre droit avec fièvre et hémocultures positives à *K. pneumoniae*. La biologie montrait une aggravation franche de la cholestase biologique et l'imagerie (tomodensitométrie avec injection de produit de contraste) montrait une dilatation importante des voies biliaires avec un obstacle par un nodule de carcinose péritonéale.

Un diagnostic d'angiocholite aiguë était retenu, gravité grade II selon la classification des *TG13*. Le patient était admis en Médecine Interne et le traitement était modifié pour la témocilline à la dose de 2g/12h en raison de la présence chez ce patient d'un portage rectal de *K. pneumoniae* BLSE sensible à la témocilline.

Le traitement médical était complété par un drainage biliaire : devant un échec de drainage endoscopique à 24 heures, le drainage était réalisé par voie radiologique percutanée à 48 heures du début des symptômes.

Les symptômes s'amélioraient rapidement.

Le traitement était poursuivi par témocilline pour une durée totale de 7 jours après le drainage, l'hémoculture montrait un antibiogramme similaire à celui du portage rectal.

L'évolution infectieuse était favorable mais la tomodensitométrie initiale montrant une évolution tumorale défavorable par rapport à la dernière imagerie, le patient décidait de ne pas poursuivre la chimiothérapie et de retourner auprès de sa famille au Cameroun, le patient était perdu de vue par la suite.

Cas n°2 :

Un homme de 67 ans s'était présenté en hiver aux urgences de l'hôpital Beaujon pour un tableau de douleurs abdominales et d'ictère évoluant depuis 48 heures.

Cet homme présentait des antécédents de diabète de type II depuis plusieurs années et de cholangiocarcinome diagnostiqué de manière fortuite 4 mois auparavant, en attente d'une prise en charge chirurgicale par duodéno pancréatectomie céphalique et hépatectomie droite en raison d'un aspect localement avancé.

La biologie initiale montrait une cholestase modérée mais l'imagerie retrouvait une dilatation de la voie biliaire gauche.

Un diagnostic d'angiocholite aiguë était retenu, gravité grade II selon la classification des *TG13* et un traitement probabiliste par ceftriaxone était débuté.

Le patient était admis dans le service de Médecine Interne. Les hémocultures réalisées à l'admission aux urgences retrouvaient un *E. coli* présentant une pénicillinase de très haut niveau.

Les symptômes s'amélioraient initialement puis à 5 jours de traitement le patient présentait une nouvelle augmentation de température avec des pics subfébriles et une aggravation de l'ictère motivant le changement de l'antibiothérapie pour la témocilline à la dose de 2g/12h, en l'attente d'un drainage endoscopique.

L'état clinique s'améliorait rapidement et le drainage endoscopique n'était finalement pas réalisé en raison d'une complexité anatomique des voies biliaires du patient.

Au 7<sup>ème</sup> jour de traitement par témocilline le patient présentait un épisode de fièvre avec frissons et réapparition de l'ictère. Une nouvelle paire d'hémocultures était positive à *E. coli* avec un antibiogramme identique à celui retrouvé lors de la première bactériémie. Il est à noter qu'entre les deux bactériémies le patient a présenté deux paires d'hémocultures négatives sous traitement.

Le traitement était modifié pour l'imipénème pendant 48 heures puis la ceftriaxone était choisie pour la poursuite du traitement.

Une nouvelle imagerie réalisée retrouvait une thrombophlébite septique portale, la relecture de l'imagerie initiale permettait de mettre en évidence la présence de cette complication dès la première imagerie qui n'avait pas été remarquée lors de la première lecture.

Il était décidé de ne pas réaliser de drainage en raison d'une part de la complexité technique de celui-ci et d'autre part de l'état clinique stable du patient et de la réponse clinique rapide et favorable aux antibiothérapies adaptées. Le traitement était poursuivi avec la ceftriaxone pour une durée de 21 jours au total depuis la dernière hémoculture positive et l'évolution était favorable sur le plan septique.

Une discussion pluridisciplinaire avec l'équipe de pancréatologie/cancérologie de l'hôpital Beaujon ne retenait pas de traitement curatif possible concernant la pathologie néoplasique sous-jacente. Un retour au domicile en Algérie, le pays d'origine du patient, était organisé pour suite de prise en charge palliative et le patient était perdu de vue.

Ces deux observations cliniques ne permettent pas de formuler de conclusion applicable à large échelle. Néanmoins, elles mettent en avant la possibilité théorique d'un traitement antibiotique par témocilline dans le cadre d'une angiocholite simple bactériémienne, de manière adaptée à l'antibiogramme.

Titre en français

Prévalence de la résistance à la témocilline au sein des angiocholites infectieuses bactériémiantes documentées à entérobactéries : expérience de l'hôpital Beaujon

Résumé (français) :

Introduction :

L'angiocholite est une infection potentiellement sévère principalement due aux entérobactéries. Dans le contexte actuel d'antibiorésistance des alternatives thérapeutiques sont nécessaires. La témocilline est une pénicilline à spectre étroit, non hydrolysée par les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) et certaines carbapénémases et qui diffuse intensément dans la bile. Nous avons cherché à évaluer la place potentielle de la témocilline dans le traitement des angiocholites bactériémiantes.

Méthode :

Nous avons conduit une étude rétrospective de tous les épisodes d'angiocholites bactériémiantes à entérobactéries à l'hôpital Beaujon sur une période de 2 ans.

Résultats :

Nous rapportons 140 épisodes d'angiocholites et 196 entérobactéries dont 16 (8%) résistantes à la témocilline et en majorité isolées d'épisodes liés aux soins (15/16). Les épisodes ont été divisés en deux groupes selon la sensibilité de toutes les bactéries retrouvées : témocilline efficace (103 cas ; 74%) et témocilline non-efficace (37 cas ; 26%). Ce résultat était comparable aux antibiotiques de première ligne. En analyse univariée, l'origine maligne de l'angiocholite et les épisodes graves étaient associés à une inefficacité de la témocilline.

L'utilisation de témocilline après documentation microbiologique aurait permis d'épargner la piperacilline/tazobactam ou une carbapénème dans 17 cas (45%).

Conclusion :

L'utilisation empirique de la témocilline semble limitée, en revanche son utilisation après documentation permettrait d'épargner les carbapénèmes et la piperacilline/tazobactam et pourrait prendre de l'importance dans l'avenir avec l'augmentation de l'antibiorésistance.

Mots clés (français) : Angiocholite, entérobactéries, témocilline, résistance antibiotique

Titre en anglais :

Prevalence of bacteriemic acute cholangitis with temocillin resistant enterobacteriaceae: clinical and microbiological experience of Beaujon Teaching Hospital

Abstract (english) :

Introduction:

Acute cholangitis is a potentially severe infection due to enterobacteriaceae. Due to the current epidemic of multidrug resistant enterobacteriaceae therapeutic alternatives are needed. Temocillin is a narrow spectrum penicillin which intensively concentrate in the biliary tract and is not inactivated by extended spectrum  $\beta$ -lactamases and some carbapenemases. Our study tried to evaluate the potential for temocillin as a treatment of bacteriemic acute cholangitis.

Methods:

We conducted a retrospective study of all bacteriemic acute cholangitis episodes with microbiological documentation of at least one enterobacteriaceae treated at Beaujon Teaching Hospital over a period of 2 years.

Results:

We analysed 140 acute cholangitis episodes and studied 196 enterobacteriaceae strains including 16 (8%) temocillin resistant strains, mainly isolated in the context of health-associated infections (n=15). Acute cholangitis episodes were classified according susceptibility for all documented bacteria as temocillin effective (103 cases; 74%) or temocillin non-effective (37 cases; 26%). This result was similar to that of first line antibiotics. Univariate analysis showed that a malignant cause for obstruction and severe episodes were associated with predicted temocillin inefficiency. Using temocillin could have spared use of piperacillin/tazobactam or carbapenems in 17 cases (45%).

Conclusion:

Empirical use of temocillin seems limited. However, it could be used for second line treatment after documentation in order to spare piperacillin/tazobactam and carbapenems. Temocillin usage might take up more space in the future due to increasing resistance to antibiotics.

Keywords (english) : Acute cholangitis, enterobacteriacae, temocillin, drug resistance

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06