



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

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

***Antibiothérapie des infections urinaires pédiatriques à
entérobactéries BLSE :
résultats d'une enquête nationale***

**Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2013
Par Stéphane Bontemps**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT
Assesseurs : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND
Monsieur le Docteur François DUBOS
Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Marion LAGREE

SOMMAIRE

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	MATERIELS, PATIENTS ET METHODES.....	5
II.1.	Caractéristiques générales de l'étude.....	6
II.2.	Déroulement de l'étude.....	6
II.2.1.	Partie A : Evaluation de l'épidémiologie et gestion générale des IU à entérobactéries BLSE dans chaque centre.....	7
II.2.2.	Partie B : Etude rétrospective de pratiques.....	8
II.2.3.	Partie C : Etude de pratiques sur cas simulés.....	12
II.3.	Méthodes statistiques.....	14
III.	RESULTATS.....	15
III.1.	Caractéristiques générales de l'étude.....	16
III.2.	Partie A : Evaluation de l'épidémiologie et gestion générale des IU à entérobactéries BLSE dans chaque centre.....	16
III.3.	Partie B : Etude rétrospective de pratiques.....	18
III.3.1.	Données démographiques et anamnestiques.....	19
III.3.2.	Données diagnostiques.....	21
III.3.2.1.	Modalités diagnostiques et micro-organismes en cause.....	21
III.3.2.2.	Antibiogrammes.....	22
III.3.3.	Données thérapeutiques.....	23
III.3.3.1.	Antibiothérapie probabiliste initiale.....	23
III.3.3.2.	Antibiothérapie prescrite après réception de l'antibiogramme.....	25
III.3.3.3.	Analyse des antibiothérapies en fonction de l'antibiogramme.....	27
III.3.3.3.1.	Prise en compte de l'antibiogramme.....	27
III.3.3.3.2.	Analyse des antibiothérapies, au cas par cas, selon l'antibiogramme.....	28
III.3.4.	Données d'évolution et de suivi.....	29

III.4.	Partie C : Etude de pratiques sur cas simulés.....	30
III.4.1.	Données démographiques.....	30
III.4.2.	Données thérapeutiques.....	31
III.4.2.1.	Cas simulé n°1 : cystite.....	31
III.4.2.2.	Cas simulé n°2 : pyélonéphrite.....	32
III.4.2.3.	Différences de prescriptions selon le mode d'exercice.....	33
IV.	DISCUSSION.....	35
IV.1.	Pourcentage d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE.....	37
IV.2.	Données démographiques et facteurs de risque.....	37
IV.3.	Données diagnostiques.....	38
IV.4.	Limites de l'étude, sur les données diagnostiques.....	39
IV.5.	Profils de résistance des entérobactéries BLSE.....	41
IV.6.	Données thérapeutiques.....	43
IV.6.1.	Antibiothérapie probabiliste initiale.....	43
IV.6.2.	Antibiothérapie prescrite après réception de l'antibiogramme.	45
IV.6.2.1.	Traitements par excès.....	45
IV.6.2.2.	Traitements insuffisants.....	47
IV.6.2.3.	Synthèse des antibiothérapies disponibles.....	48
IV.6.2.4.	Recommandations.....	53
IV.7.	Données d'évaluation et de suivi.....	55
V.	CONCLUSION.....	57
VI.	REFERENCES.....	59
VII.	ANNEXES.....	68

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) figurent parmi les infections bactériennes les plus fréquentes en pédiatrie. Les pyélonéphrites concernent environ 5% des nourrissons de moins de 24 mois (1), et 8 % des filles et 2 % des garçons pendant les huit premières années de vie (2). Elles peuvent entraîner des cicatrices rénales parenchymateuses avec un risque de retentissement à long terme sur la fonction rénale (protéinurie, hypertension artérielle et réduction néphronique) (2 - 4). Il est primordial de les diagnostiquer précocement et de les traiter efficacement. A l'inverse, des prescriptions antibiotiques non adaptées, en raison d'un diagnostic erroné d'IU ou en raison du choix de molécules inefficaces ou ayant un spectre trop large, peuvent avoir des conséquences néfastes pour le patient et la collectivité. Elles peuvent en effet générer une modification de l'écologie bactérienne et contribuer au développement de résistances aux antibiotiques.

Les bactéries en cause dans les IU sont majoritairement les entérobactéries, avec une nette prédominance d'*Escherichia coli* (*E. coli*) dans 60 à 90 % des cas, suivi par *Proteus mirabilis*, puis *Klebsiella spp.* (5, 6). Depuis la fin des années 1990, l'épidémiologie des IU a évolué avec l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Ces BLSE sont définies par leur capacité à hydrolyser l'ensemble des pénicillines et les céphalosporines à l'exception des céphamycines (céfoxitine, céfotétan), du moxalactam et des carbapénèmes. Des entérobactéries BLSE de plus en plus virulentes et résistantes émergent depuis quelques années. Les premières BLSE dérivait des pénicillinases de type TEM (du nom du malade –« Temoneira »- chez qui la première souche porteuse de ce type

d'enzyme fut isolée) ou SHV-1 (« SulfHydryl Variable »). Plus récemment, de nouvelles BLSE non dérivées des pénicillinases ont émergé : les ceftazidimases de type PER (« Pseudomonas Extended Resistance »), GES (« Guyana Extended-Spectrum bêta-lactamase ») et VEB (« Vietnam Extended-Spectrum bêta-lactamase »), et les céfotaximases de type CTX-M (« CéfoTaxiMase first isolated in Munich », enzymes conférant un plus haut niveau de résistance au céfotaxime qu'à la ceftazidime, et présentant souvent une résistance associée aux aminosides et au cotrimoxazole) (7 - 15). La dissémination mondiale de ces nouvelles BLSE a été associée à la propagation de certains clones d'*Escherichia coli*, notamment le clone ST131 (*E. coli* O25 :H4) (16 - 25). Plus généralement la diffusion des entérobactéries BLSE s'explique à la fois par la forte pression antibiotique et les voyages de personnes en zones de forte incidence. Il en résulte une prévalence croissante du portage fécal dans la population générale et en particulier pédiatrique : une étude de portage rectal menée en 2010-2011 chez 411 nourrissons français révélait 4,6 % de porteurs sains d'*Escherichia coli* BLSE ; lors de la même étude menée un an plus tard, le taux de portage avait doublé, avoisinant les 10% (26).

La pathogénicité des entérobactéries BLSE chez l'enfant dépasse le cadre des seules IU. Elles peuvent être responsables d'infections intra-abdominales, de septicémies mais aussi d'infections materno-foétales graves comme des méningites néonatales (27, 28). Ces infections à entérobactéries BLSE concernent maintenant aussi bien le milieu hospitalier que le milieu communautaire (29). La prévalence des IU à entérobactéries BLSE de l'enfant et de l'adulte est croissante, atteignant actuellement des taux de 7,4% en Amérique du Nord, 18,8% en Europe, 27,7% en Asie du Sud-Est, et jusqu'à 60% en Inde (30 - 33). En France, la prévalence des IU à

entérobactéries BLSE était de 1,1% en 2006 (23), elle reste inférieure à 5% en 2012, mais ne cesse d'augmenter (34).

Les recommandations françaises actuelles de traitement des IU reposent sur les céphalosporines orales pour les IU basses, et sur les céphalosporines de 3ème génération (C3G) par voie intra-veineuse associées dans certaines situations aux aminosides pour les pyélonéphrites aiguës (6). La fréquence croissante de l'implication d'entérobactéries productrices de BLSE rend la prise en charge des IU plus difficile. Les publications concernant l'antibiothérapie des IU à entérobactéries BLSE n'ont pas permis d'établir de recommandations thérapeutiques et il n'existe à ce jour aucune étude randomisée contrôlée à ce sujet. De ce fait, les attitudes thérapeutiques semblent hétérogènes.

Objectifs

L'objectif principal de ce travail était de décrire les modalités de traitement des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE dans les hôpitaux français. Les objectifs secondaires étaient de connaître les proportions d'IU de l'enfant à entérobactéries BLSE dans les centres hospitaliers français et d'en étudier les caractéristiques.

MATERIELS, PATIENTS ET METHODES

II. MATERIELS, PATIENTS ET METHODES

II.1. Caractéristiques générales de l'étude

Une étude observationnelle de pratiques, rétrospective multicentrique française, associée à une étude de pratiques sur cas simulés était menée de janvier à décembre 2012.

Cette étude était réalisée en milieu hospitalier, auprès de centres hospitaliers universitaires (CHU) et de centres hospitaliers généraux non universitaires (CHG) comportant au moins un service de pédiatrie. 15 CHU français étaient sollicités pour participer à cette étude, par l'intermédiaire du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP). Un pédiatre référent était contacté pour chaque CHU. Il appartenait au référent de chaque CHU de contacter un CHG de sa région comportant un service d'urgence pédiatrique et un CHG avec service de pédiatrie, sans urgence pédiatrique : chaque CHU était donc apparié avec 2 CHG.

II.2. Déroulement de l'étude

L'étude était constituée de trois parties :

- Partie A : Evaluation de l'épidémiologie et gestion générale des IU à entérobactéries BLSE dans chaque centre
- Partie B : Etude de pratiques rétrospective sur les 5 derniers cas d'IU à entérobactérie BLSE de chaque centre
- Partie C : Etude de pratiques sur 2 cas simulés

Trois types de questionnaires standardisés, correspondant aux trois parties de l'étude, étaient envoyés par messagerie électronique ou par voie postale à chaque référent de CHU qui se chargeait de les transmettre au 2 CHG de sa région.

Les questionnaires remplis étaient collectés par les référents puis nous étaient renvoyés par messagerie électronique ou par voie postale.

II.2.1. Partie A : Evaluation de l'épidémiologie et gestion générale des IU à entérobactéries BLSE dans chaque centre

❖ Critères d'inclusion :

Tous les centres hospitaliers participant à l'étude étaient inclus.

❖ Critères d'exclusion :

Aucun.

❖ Variables recueillies :

Les renseignements recueillis par le premier questionnaire étaient les suivants (annexe 1) :

- Pourcentage d'entérobactéries BLSE mis en évidence dans les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) réalisés chez les enfants âgés de 1 mois à 15 ans révolus sur une période de 1 an (en 2010 ou 2011) au sein du centre :

= n ECBU positifs à entérobactéries BLSE / n ECBU positifs à entérobactéries
--

- Existence ou non d'un protocole spécifique de prise en charge des IU à entérobactéries BLSE dans le centre
- Avis systématique ou non auprès d'un référent infectieux en cas d'IU à entérobactérie BSLE.

❖ Analyse des données :

L'analyse des données était descriptive.

II.2.2. Partie B : Etude rétrospective de pratiques

L'étude rétrospective de pratiques portait sur les 5 derniers cas d'enfants ayant présenté une IU à entérobactérie BLSE dans chaque centre. Un questionnaire standardisé (annexe 2) était rempli pour chaque cas.

❖ Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient un âge compris entre 1 mois et 15 ans révolus, avec un diagnostic d'IU à entérobactérie BLSE et une prise en charge initiée dans le centre hospitalier.

❖ Critères d'exclusion :

Aucun.

❖ Définitions :

- Une **infection urinaire** était définie par une leucocyturie supérieure ou égale à 10^4 /mL et la présence d'un seul micro-organisme en quantité supérieure ou égale à 10^5 /mL.
- Les définitions d'une **cystite** et d'une **pyélonéphrite** n'étaient pas précisées. Il était sous-entendu qu'elles correspondaient aux définitions de l'AFSSAPS (6).

La cystite est définie comme l'association de signes fonctionnels urinaires (dysurie, brûlures mictionnelles, pleurs en urinant, pollakiurie, envies impérieuses, douleurs hypogastriques, fuites urinaires, hématurie macroscopique), en l'absence de fièvre importante, de douleurs lombaires et de syndrome inflammatoire biologique.

La pyélonéphrite est définie chez le grand enfant comme l'association de signes fonctionnels urinaires et d'une fièvre, de douleurs lombaires et/ou abdominales et d'un syndrome inflammatoire biologique. Chez le nourrisson, toute infection urinaire fébrile est considérée comme une pyélonéphrite (6).

- Il était rappelé qu'une **entérobactérie BLSE** était une entérobactérie (pouvant être *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*) productrice de bêta-lactamase à spectre élargi. Toute entérobactérie caractérisée « BLSE » par le laboratoire du centre était considérée comme telle.

❖ Variables recueillies :

- Données démographiques et anamnestiques : âge, sexe, date d'admission pour l'IU à entérobactérie BLSE, antécédents d'infection(s) urinaire(s), de malformation(s) urinaire(s), d'immunodépression, d'hospitalisation(s) dans l'année précédente, d'antibiothérapie(s) curative(s) dans les 3 mois précédents, d'antibioprophylaxie, de voyage à l'étranger dans l'année précédente.

- Données diagnostiques : mode de recueil des urines, données biologiques sanguines (taux sériques de CRP, procalcitonine), données bactériologiques (taux de leucocyturie, de bactériurie, micro-organisme isolé et son antibiogramme), diagnostic retenu (cystite ou pyélonéphrite).

- Données thérapeutiques : modalités du traitement antibiotique probabiliste et après adaptation selon l'antibiogramme (molécule(s) utilisée(s), voie d'administration, dates de début et de fin du traitement), avis auprès d'un infectiologue après réception de l'antibiogramme.

- Données d'évolution et de suivi : délai d'apyrexie si fièvre initiale, contrôles d'ECBU en cours et en fin de traitement, durée d'hospitalisation, surveillance ultérieure d'un portage rectal persistant à entérobactérie BLSE.

❖ Analyse des données :

Dans un premier temps, une analyse descriptive était effectuée.

Dans un second temps, une analyse des traitements antibiotiques, au cas par cas, était réalisée par un groupe de pédiatres possédant une compétence en infectiologie

(4 pédiatres de la région Nord-Pas-de-Calais). Chaque traitement était analysé en fonction de l'antibiogramme et classé dans l'une des 4 catégories suivantes : antibiothérapie « adaptée », « excessive », « insuffisante » ou « non optimale ». Dans les cas où il n'y avait pas eu de changement thérapeutique après réception de l'antibiogramme, l'antibiothérapie probabiliste prescrite initialement était considérée comme une antibiothérapie secondairement adaptée, et jugée comme telle. Cette partie était nommée « analyse des antibiothérapies, au cas par cas, selon l'antibiogramme ».

- Une antibiothérapie était dite « **excessive** » s'il était jugé que le traitement était efficace mais exagéré :

- Non-épargne des carbapénèmes : l'utilisation d'une carbapénème était considérée comme abusive pour le traitement d'une cystite, ou pour une pyélonéphrite si le micro-organisme était sensible à une autre molécule intraveineuse avec bonne diffusion rénale, ou si la durée d'utilisation était trop longue (supérieure à 5 jours alors que le micro-organisme était sensible à une molécule orale de relais avec bonne diffusion rénale, ou supérieure à 11 jours lorsqu'il n'existait aucune molécule orale de relais possible).
- Bithérapie non justifiée
- Voie intraveineuse inadaptée
- Durée excessive : supérieure à 15 jours pour une pyélonéphrite ou supérieure à 8 jours pour une cystite chez un enfant de plus de 3 mois ; plus de 5 jours de traitement par aminosides

- Une antibiothérapie était dite « **insuffisante** » s'il était jugé que le traitement ne permettait probablement pas d'obtenir la guérison :

- Micro-organisme non sensible à la molécule
- Mauvaise diffusion urinaire ou rénale de l'antibiotique
- Voie orale inadaptée
- Monothérapie chez un patient de moins de 3 mois ou ayant des antécédents de malformation urinaire ou d'immunodépression
- Durée insuffisante : inférieure à 9 jours pour une pyélonéphrite ou inférieure à 2 jours pour une cystite chez un enfant de plus de 3 mois

- Une antibiothérapie était dite « **non optimale** » si le traitement était probablement efficace mais s'il existait un meilleur choix possible d'antibiotique.

II.2.3. Partie C : Etude de pratiques sur cas simulés

L'étude de pratiques sur cas simulés se basait sur un questionnaire comportant deux cas théoriques d'infection urinaire : une cystite à *Escherichia coli* BLSE chez une fille de 30 mois et une pyélonéphrite aiguë à *Escherichia coli* BLSE chez une fille de 7 mois avec les antibiogrammes respectifs (annexe 3). Chaque médecin prescripteur du centre hospitalier était invité à réfléchir sur ces deux cas cliniques et devait proposer pour chacun un traitement antibiotique.

❖ Critères d'inclusion :

Tous les médecins référents de chaque centre hospitalier, et ceux travaillant aux urgences pédiatriques (CHU ou CHG avec service d'urgence pédiatrique) ou en pédiatrie (CHG sans service d'urgence pédiatrique).

❖ Critères d'exclusion :

Aucun.

❖ Variables recueillies :

- Données démographiques : catégorie d'âge du médecin prescripteur, lieu d'exercice en CHG ou en CHU, compétence en infectiologie (DIU ou longue expérience en infectiologie pédiatrique).
- Données thérapeutiques : nom(s) du ou des antibiotique(s) proposé(s), voie d'administration, posologie, durée de traitement

❖ Analyse des données :

L'analyse des données était principalement descriptive. Les traitements proposés pour la cystite et la pyélonéphrite étaient comparés selon que le prescripteur était un médecin avec ou sans compétence en infectiologie, et selon qu'il exerçait dans un CHU ou un CHG.

II.3. Méthodes statistiques

Les données étaient saisies sur le logiciel Epidata® avec un système de contrôle de la saisie des données. Elles étaient analysées avec les logiciels Excel® et SPSS® version 15. Les données qualitatives étaient analysées par test du Khi-2 et les variables continues par le test non paramétrique de Mann Whitney. Le risque alpha était fixé à 5%.

RESULTATS

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques générales de l'étude

Les réponses de 22 hôpitaux étaient collectées, dont 12 CHU (Bondy, Bordeaux, Clamart, Créteil, Lille, Marseille Nord, Montreuil, Nantes, Nice, Robert Debré - Paris, Rouen, Versailles), 6 CHG avec urgence pédiatrique (Avignon, Le Havre, Roubaix, Saint-Nazaire, Villefranche-sur-Saône, Villeneuve-Saint-Georges) et 4 CHG sans urgence pédiatrique (Béthune, Evreux, La Roche-sur-Yon, Salon-de-Provence).

III.2. Partie A : Evaluation de l'épidémiologie et gestion générale des IU à entérobactéries BLSE dans chaque centre

Sur les 22 centres hospitaliers, 17 répondaient au questionnaire concernant cette première partie, dont 10 CHU et 7 CHG.

Parmi les 17 centres hospitaliers, 13 connaissaient le pourcentage d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE au sein de leur établissement. Tous centres confondus, le pourcentage médian était de 2,1% (extrêmes : 0% - 5%). Le pourcentage moyen était de 3% (extrêmes : 1,8% - 5%) dans les CHU, de 1,8% (extrêmes : 0,97% - 3%) dans les CHG avec urgence pédiatrique, et de 0,5% (extrêmes : 0% - 1%) dans les CHG sans urgence pédiatrique. La *figure 1* représente le pourcentage d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE pour chacun des centres, et leur répartition géographique.

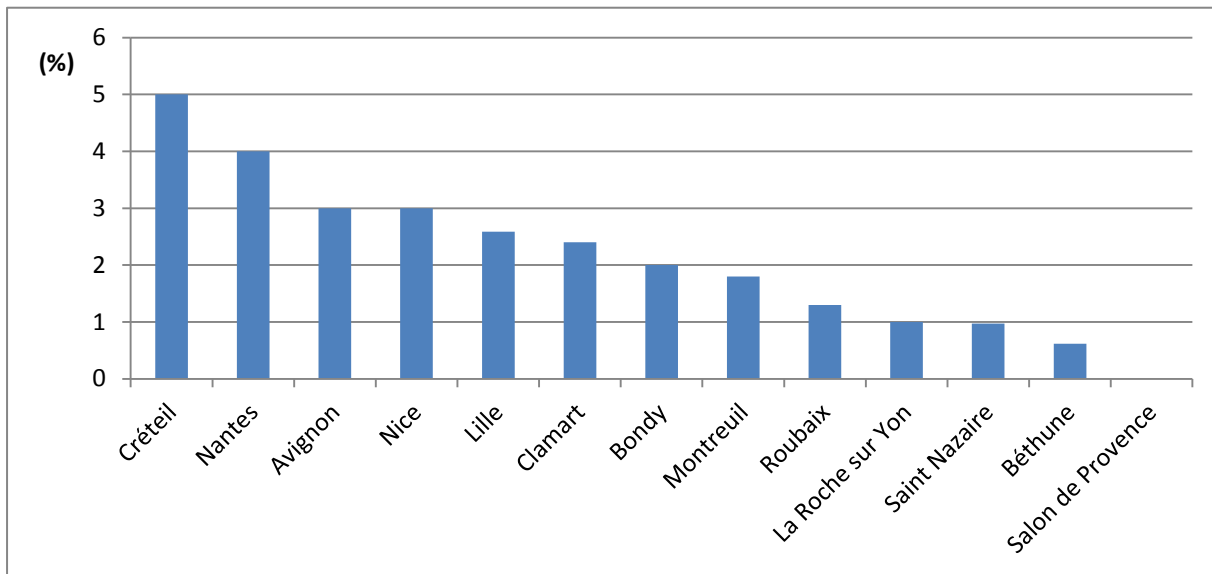
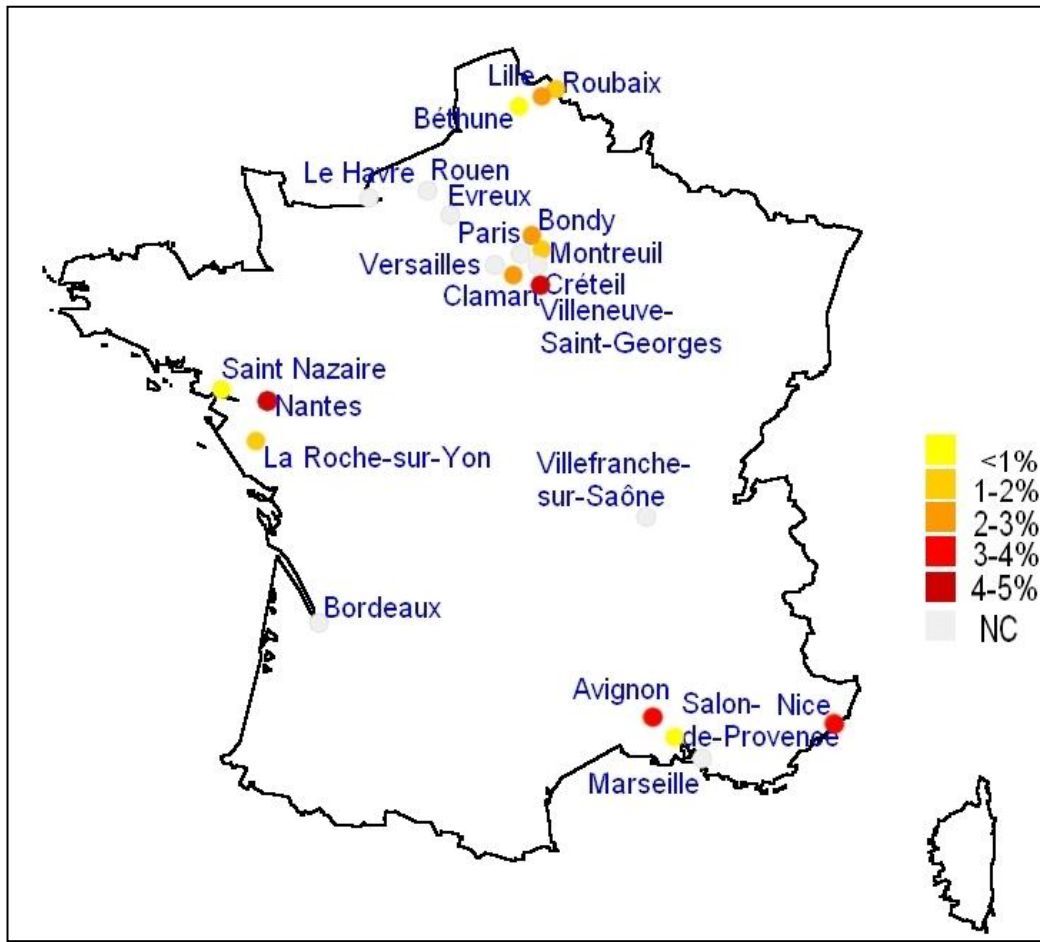


Figure 1. Pourcentage d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE dans les centres hospitaliers français en 2010-2011

NC : pourcentage non connu

Deux centres hospitaliers sur 17 (12%), Nice et Versailles, avaient un protocole spécifique de prise en charge des infections urinaires à entérobactéries BLSE. Dans 9 centres hospitaliers sur 17 (53%), un avis était systématiquement pris auprès d'un référent infectieux pour le traitement des infections urinaires à entérobactéries BLSE (Béthune, Bordeaux, Créteil, La Roche-sur-Yon, Le Havre, Marseille, Nice, Salon-de-Provence). Sept centres hospitaliers sur 17 (41%) n'avaient ni protocole de prise en charge ni ne faisaient appel systématiquement à un infectiologue pour ce type d'infection.

III.3. Partie B : Etude rétrospective de pratiques

Parmi les 22 centres hospitaliers ayant participé à l'étude, nous obtenions, pour cette partie, les réponses de 20 centres. Ces derniers n'étaient pas tous en mesure d'identifier un total de 5 cas d'IU à entérobactéries BLSE : 2 centres n'identifiaient que 4 cas, 2 centres n'en identifiaient que 3, 1 centre n'en identifiait que 2 et 2 centres n'identifiaient qu'un seul cas. Ainsi nous recueillions les données de 83 cas d'infections urinaires à entérobactéries BLSE, dont 26 cystites et 53 pyélonéphrites. Pour 4 enfants, le diagnostic de cystite ou de pyélonéphrite n'était pas précisé. Tous les cas avaient été diagnostiqués entre mai 2008 et mai 2012, dont 49 (59%) sur la dernière année.

III.3.1. Données démographiques et anamnestiques

L'âge moyen des enfants était de 5 ans (extrêmes : 2,7 mois – 15 ans) pour les cystites et 28 mois (extrêmes : 1 mois – 11 ans) pour les pyélonéphrites. La *figure 2* représente la répartition des cystites et des pyélonéphrites en fonction de l'âge.

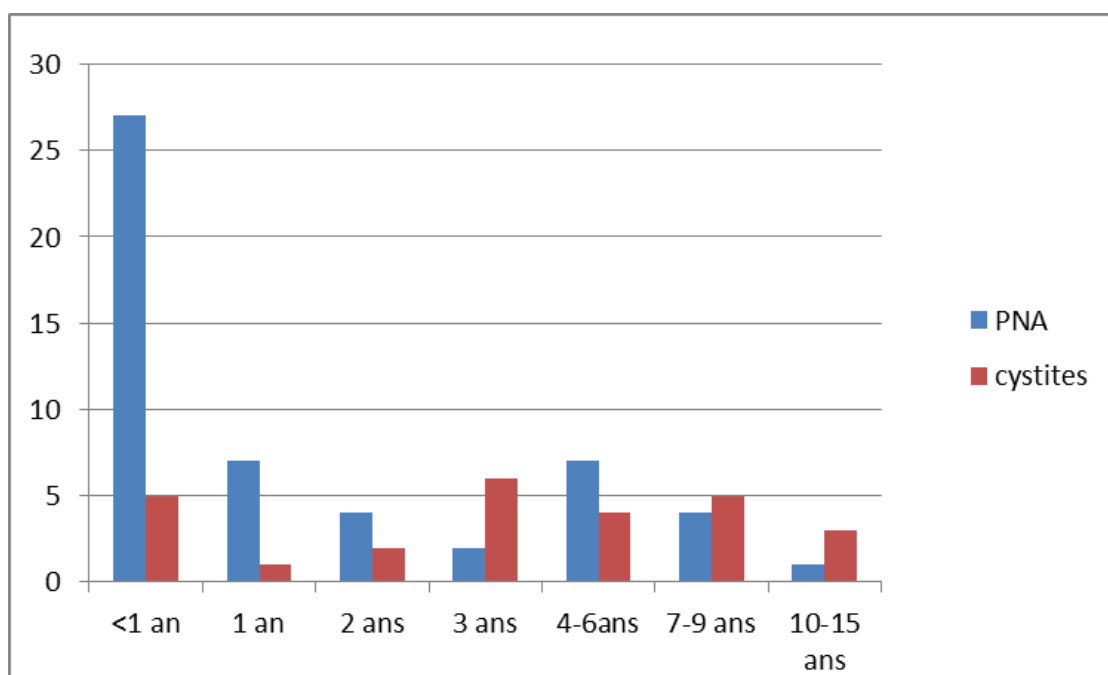


Figure 2. Type d'infection urinaire à entérobactérie BLSE en fonction de l'âge des enfants

PNA : pyélonéphrites

Nous analysons les données de 79 enfants, en excluant les 4 cas d'infection urinaire sans distinction entre cystite et pyélonéphrite.

Parmi les 79 enfants étudiés, 37 (47%) avaient des antécédents d'infections urinaires (dont 17 [46%] avaient déjà eu au moins une infection urinaire à entérobactérie BLSE), 31 (39%) avaient reçu une antibiothérapie curative dans les 3 mois précédents, 26 (33%) avaient été hospitalisés dans les 3 mois précédents, 24 (30%) étaient porteurs d'une ou plusieurs malformation(s) urinaire(s), 13 (17%) avaient reçu une antibioprophylaxie dans les trois mois précédents, principalement du triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Le *tableau I* présente les caractéristiques démographiques et anamnestiques des enfants étudiés.

Tableau I Caractéristiques des enfants présentant une infection urinaire à entérobactérie BLSE

Caractéristiques	Total infections urinaires n=79	Cystites n=26	Pyélonéphrites n=53
Age en années, moyenne (min, max)	3 (0,08-15)	5 (0,2-15)	2 (0,08-11)
Sex ratio, M/F	0,5	0,4	0,6
Antécédents d'IU, n/n renseignés (%)	37/79 (47)	16/26 (62)	21/53 (40)
-IU à BLSE, n/n renseignés (%)	17/37 (46)	7/16 (44)	10/21 (48)
Malformations urinaires, n/n renseignés (%)	24/79 (30)	5/26 (19)	19/53 (36)
Immunodépression, n/n renseignés (%)	2/79 (3)	1/26 (4)	1/53 (2)
Hospitalisation dans l'année précédente, n/n renseignés (%)	26/79 (33)	6/26 (23)	20/53 (38)
Antibiothérapie curative dans les trois mois précédents, n/n renseignés (%)	31/79 (39)	10/26 (38)	21/53 (40)
-Pénicilline, n/n traités (%)	14/31 (45)	4/10 (40)	10/21 (48)
-Céphalosporines, n/n traités (%)	12/31 (38)	4/10 (40)	8/21 (38)
-TMP-SMX, n/n traités (%)	1/31 (3)	1/10 (10)	0/21 (0)
-Fluoroquinolones, n/n traités (%)	2/31 (7)	1/10 (10)	1/21 (5)
Antibioprophylaxie dans les 3 mois précédents, n/n renseignés (%)	13/79 (17)	4/26 (15)	9/53 (17)
-Pénicilline, n/n traités (%)	1/13 (8)	0/4 (0)	1/9 (11)
-Céphalosporines, n/n traités (%)	2/13 (15)	1/4 (25)	1/9 (11)
-TMP-SMX, n/n traités (%)	8/13 (61)	2/4 (50)	6/9 (67)
-Fluoroquinolones, n/n traités (%)	1/13 (8)	1/4 (25)	0/9 (0)
Voyage dans l'année précédente, n/n renseignés (%)	11/79 (14)	2/26 (8)	9/53 (17)

min : minimum ; *max* : maximum ; *n* : nombre de cas ; *IU* : infection urinaire ; *médiane (25-75)* : médiane (25^e percentile-75^e percentile) ; *BLSE* : Bêta-lactamase à spectre étendu ; *ATB* : antibiotique ; *TMP-SMX* : triméthopime-sulfaméthoxazole

III.3.2. Données diagnostiques

III.3.2.1. Modalités diagnostiques et micro-organismes en cause

Quatorze infections urinaires sur 79 (18%) avaient été diagnostiquées à partir d'un recueil des urines par sondage urétral (12 pyélonéphrites sur 53 [23%] et 2 cystites sur 26 [8%]). Un sachet collecteur avait été utilisé pour le diagnostic de 37 pyélonéphrites sur 53 (70%) et 11 cystites sur 26 (42%). Douze cystites sur 26 (46%) avaient été diagnostiquées après recueil des urines au jet. Aucun cathétérisme sus-pubien n'avait été pratiqué. Ces infections urinaires étaient dues à *Escherichia coli* dans 90% des cas, à *Klebsiella pneumoniae* dans 8% des cas. Le *tableau II* présente les caractéristiques diagnostiques des IU étudiées.

Tableau II. Caractéristiques diagnostiques des infections urinaires à entérobactéries BLSE

	Total infections urinaires n= 79	Cystites n= 26	Pyélonéphrites n= 53
Mode de recueil			
Sachet collecteur, n (%)	48/79 (60)	11/26 (42)	37/53 (70)
Sondage urétral, n (%)	14/79 (18)	2/26 (8)	12/53 (23)
Au jet, n (%)	15/79 (19)	12/26 (46)	3/53 (5)
KT sus-pubien, n (%)	0/79 (0)	0/26 (0)	0/53 (0)
Micro-organisme			
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	71/79 (90)	23/26 (88)	48/53 (91)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	6/79 (8)	2/26 (8)	4/53 (7)
<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	1/79 (1)	1/26 (4)	0/53 (0)
<i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)	1/79 (1)	0/26 (0)	1/53 (2)

BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu ; n : nombre de cas ; KT : cathétérisme

III.3.2.2. Antibiogrammes

La figure 3 représente les profils de résistance de l'ensemble des entérobactéries BLSE en cause dans ces IU, issus de l'analyse des antibiogrammes.

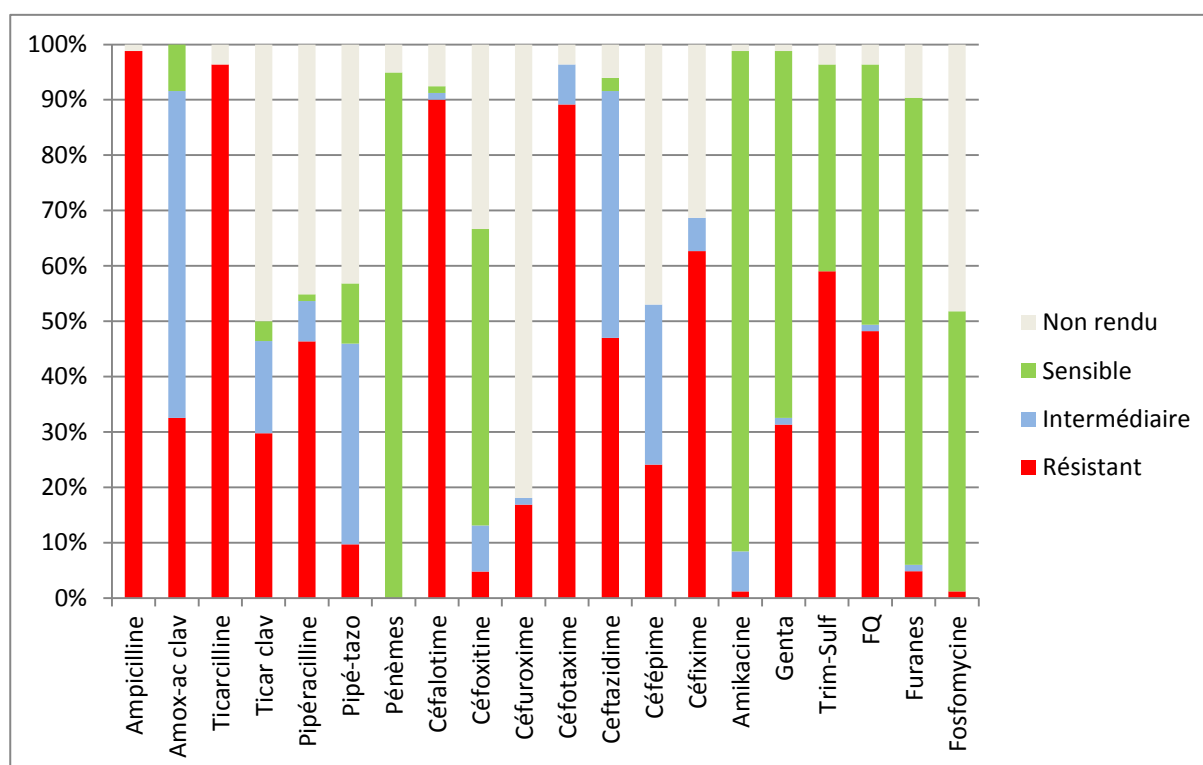


Figure 3. Profils de résistance des entérobactéries BLSE étudiées

Amox-ac clav : amoxicilline/acide clavulanique ; Ticar clav : ticarcilline/acide clavulanique ; Pipé-tazo : pipéracilline/tazobactam ; Genta : gentamycine ; Trim-Sulf : triméthoprime/sulfaméthoxazole ; FQ : fluoroquinolones

❖ Les pourcentages présentés ci-après ont été calculés sans tenir compte des antibiotiques « non rendus » sur l'antibiogramme (données exclues secondairement). Ainsi, l'analyse des antibiogrammes mettait en évidence une résistance à l'ampicilline dans 100% des cas et au céfotaxime dans 92% des cas. 100% des entérobactéries étaient sensibles aux carbapénèmes. 92% étaient sensibles à l'amikacine, 67% sensibles à la gentamycine, 98% sensibles à la fosfomycine, 93%

sensibles aux furanes, 49% sensibles aux fluoroquinolones et 39% sensibles au triméthoprime-sulfaméthoxazole. L'amoxicilline - acide clavulanique était catégorisé « intermédiaire » pour 59% des entérobactéries et « sensible » pour 8% d'entre elles.

La *figure 4* représente la sensibilité des entérobactéries de l'étude aux antibiotiques les plus utilisés en pratique courante.

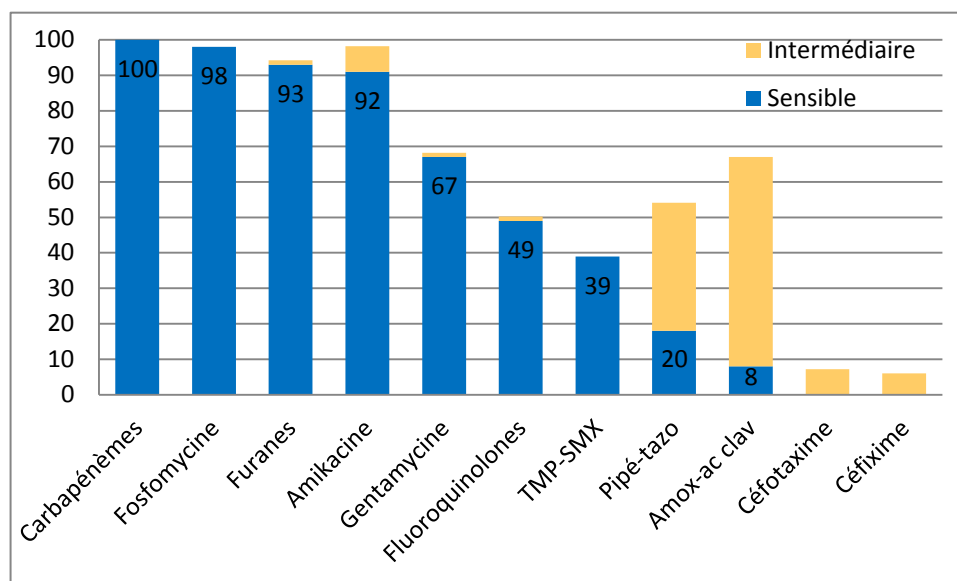


Figure 4. Profils de sensibilité (en pourcentage) des entérobactéries BLSE étudiées pour les antibiotiques les plus courants

TMP-SMX : triméthoprime/sulfaméthoxazole ; Pipé-tazo : pipéracilline/tazobactam ; Amox-ac clav : amoxicilline/acide clavulanique

III.3.3. Données thérapeutiques

III.3.3.1. Antibiothérapie probabiliste initiale

Avant réception de l'antibiogramme, 9 enfants sur 26 présentant une cystite et 4 enfants sur 53 présentant une pyélonéphrite n'étaient pas traités par antibiotiques. Parmi ceux avec une cystite qui recevaient un antibiotique, 2 sur 17 (12%) étaient traités en intraveineux, et un recevait une bi-antibiothérapie. Parmi ceux avec une

pyélonéphrite traitée par antibiotiques, 2 sur 49 (4%) étaient traités per os et 28 sur 49 (57%) recevaient une bi-antibiothérapie. Les pyélonéphrites traitées par bithérapie concernaient des nourrissons de moins de 3 mois dans 5 cas (18%). Les modalités de traitement probabiliste initial des IU étudiées sont résumées dans le *tableau III*.

Les traitements antibiotiques probabilistes prescrits dans les cystites sont présentés sur la *figure 5*.

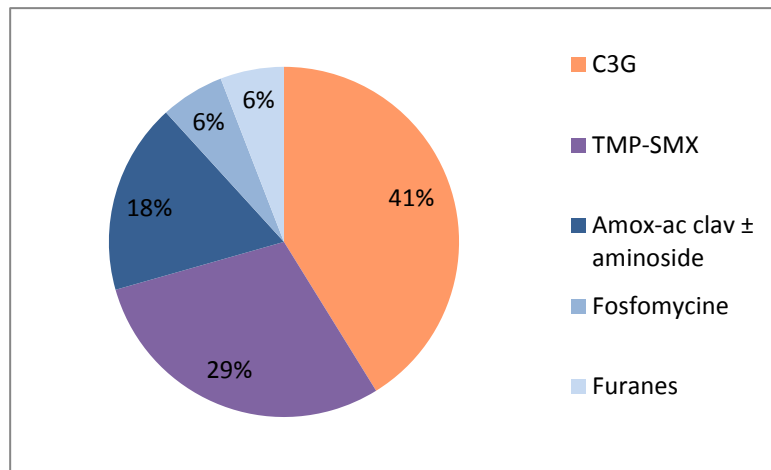


Figure 5. Antibiogramme probabiliste des cystites

C3G : céphalosporine de troisième génération ; TMP-SMX : triméthoprim-sulfaméthoxazole ; Amox-ac clav : amoxicilline/acide clavulanique

Les traitements antibiotiques probabilistes utilisés pour les pyélonéphrites sont synthétisés sur la *figure 6*.

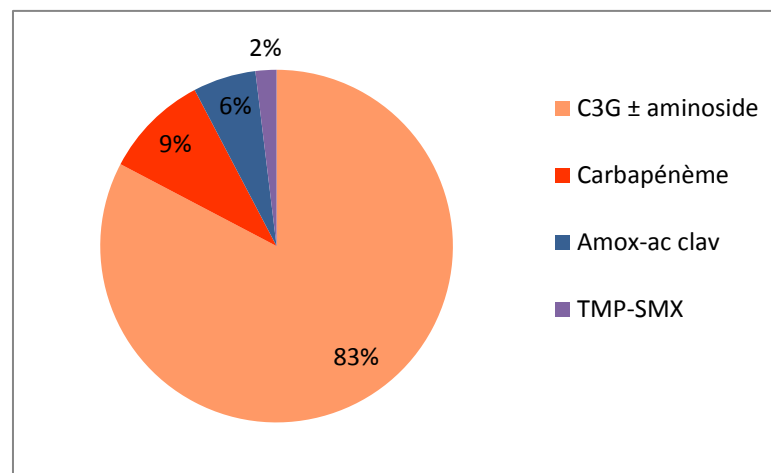


Figure 6. Antibiogramme probabiliste des pyélonéphrites

C3G : céphalosporines de troisième génération ; Amox-ac clav : amoxicilline/acide clavulanique ; TMP-SMX : triméthoprim-sulfaméthoxazole

III.3.3.2. Antibiothérapie prescrite après réception de l'antibiogramme

Après réception de l'antibiogramme, un avis auprès d'un référent infectieux était demandé pour 23 patients sur les 79 étudiés (29%).

La totalité des pyélonéphrites était traitée par antibiotiques après réception de l'antibiogramme. La voie intraveineuse était utilisée pour 52 pyélonéphrites sur 53 (98%), et une bi-antibiothérapie était utilisée pour 34 pyélonéphrites sur 53 (64%). Quatre cystites n'étaient pas traitées par antibiotiques même après réception de l'antibiogramme. Parmi les 22 cystites traitées, 5 l'étaient par voie intraveineuse (23%), et une bi-antibiothérapie était administrée dans un seul cas. Le *tableau III* montre les modalités du traitement des infections urinaires à entérobactéries BLSE étudiées avant et après réception de l'antibiogramme.

Tableau III. Modalités du traitement des infections urinaires à entérobactéries BLSE avant et après réception de l'antibiogramme

	Total des infections urinaires n=79	Pyélonéphrites n=53	Cystites n=26
Infections urinaires traitées, n (%)			
Avant antibiogramme	66/79 (84)	49/53 (92)	17/26 (65)
Après antibiogramme	75/79 (95)	53/53 (100)	22/26 (85)
Traitement IV n/n IU traitées (%)			
Avant antibiogramme	49/66 (74)	47/49 (96)	2/17 (12)
Après antibiogramme	57/75 (76)	52/53 (98)	5/22 (23)
Bithérapie n/n IU traitées (%)			
Avant antibiogramme	29/66 (44)	28/49 (57)	1/17 (6)
dont <3 mois	5/29 (17)	5/28 (18)	0/1 (0)
Après antibiogramme	35/75 (47)	34/53 (64)	1/22 (5)
dont <3 mois	5/35 (14)	5/34 (15)	0/1 (0)

n: nombre de cas ; BLSE: Bêta-lactamase à spectre étendu ; IV : intraveineux ; IU : infection urinaire

○ Les traitements antibiotiques des cystites, après réception de l'antibiogramme, étaient principalement le triméthoprime-sulfaméthoxazole (27%) et l'amoxicilline-acide clavulanique (18%). Un enfant (4,5%) était traité par carbapénème seule et un autre (4,5%) avec une association carbapénème et aminoside. Ces traitements sont synthétisés *figure 7*.

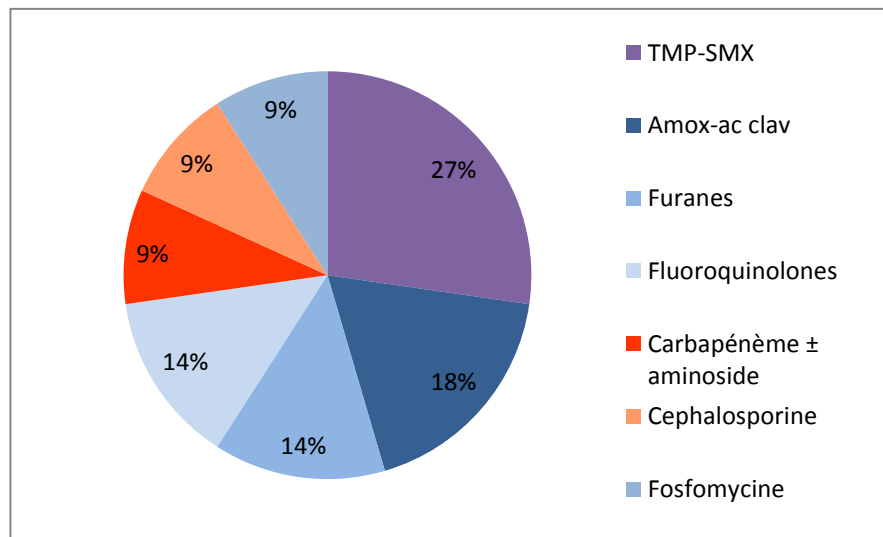


Figure 7. Antibiogramme des cystites à entérobactéries BLSE après réception de l'antibiogramme

TMP-SMX : sulfaméthoxazole-triméthoprime ; Amox-ac clav : Amoxicilline/acide clavulanique

○ Les traitements antibiotiques utilisés pour les pyélonéphrites documentées à entérobactéries BLSE sont synthétisés sur la *figure 8*.

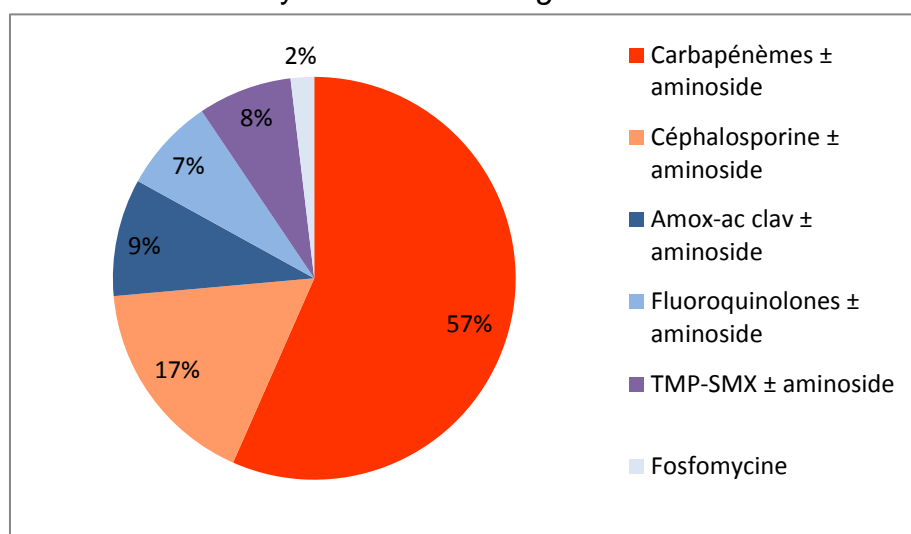


Figure 8. Antibiogramme des pyélonéphrites à entérobactéries BLSE après réception de l'antibiogramme

Amox-ac clav : amoxicilline/acide clavulanique ; TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole

Il s'agissait principalement de traitements par carbapénèmes seules (16 sur 53 : 30%), carbapénèmes et aminoside (14 sur 53 : 27%), ou C3G (9 sur 53 : 17%), associées à un aminoside dans 2 cas.

Au total, les aminosides étaient utilisés dans 66% des cas (35/53), avant ou après antibiogramme, seuls ou en association.

Un traitement par carbapénèmes avait tendance à être plus souvent prescrit quand un avis était pris auprès d'un référent infectieux [12/23 (52%) vs 7/30 (23%), $p=0,03$]. Par ailleurs, une bithérapie tendait à être plus fréquemment administrée dans les CHG que dans les CHU [21/52 (40%) vs 15/23 (65%), $p=0,047$].

III.3.3.3. Analyse des antibiothérapies en fonction de l'antibiogramme

III.3.3.3.1. Prise en compte de l'antibiogramme

Pour les 75 IU traitées après réception de l'antibiogramme:

- Dans 9 cas (5 pyélonéphrites et 4 cystites) soit 12%, l'antibiotique prescrit avait été catégorisé « résistant » sur l'antibiogramme.
- Dans 6 cas (3 pyélonéphrites et 3 cystites) soit 8%, l'antibiotique prescrit avait été catégorisé « intermédiaire » sur l'antibiogramme.
- Dans 57 cas (76%), l'antibiotique prescrit avait été catégorisé « sensible » sur l'antibiogramme
- Dans les 3 autres cas, l'antibiotique était « non rendu » sur l'antibiogramme.

III.3.3.3.2. Analyse des antibiothérapies, au cas par cas, selon l'antibiogramme

Les antibiothérapies des 75 IU traitées étaient examinées par un groupe de 4 pédiatres référents en infectiologie. Trois prescriptions n'étaient pas évaluables en raison de données manquantes et étaient exclues secondairement.

- 26 antibiothérapies sur 72 (36%) étaient jugées « adaptées ».
- 21 antibiothérapies sur 72 (29%) étaient jugées « excessives » : prescription de carbapénèmes avec un autre choix possible (n=8), antibiothérapie de durée excessive (n=8), traitement intraveineux pour une cystite (n=3), bithérapie excessive (n=1), et prescription de fluoroquinolone chez un nourrisson avec un autre choix possible (n=1).
- 21 antibiothérapies sur 72 (29%) étaient jugées « insuffisantes » : antibiothérapie de durée insuffisante (n=9), molécule non adaptée (n=9), monothérapie chez des enfants fragiles (n=2, un nourrisson de moins de 3 mois et un enfant avec antécédent de malformation urinaire), et traitement oral pour une pyélonéphrite (n=1).
- 4 antibiothérapies sur 72 (6%) étaient jugées « non optimales », c'est-à-dire probablement efficaces mais avec un meilleur choix possible d'antibiotiques.

III.3.4. Données d'évolution et de suivi

Vingt-quatre enfants sur 79 (32%) avaient un contrôle d'ECBU en cours de traitement, et 17/79 (24%) en avaient un à la fin du traitement. Aucun ECBU de contrôle n'avait engendré de changement d'antibiothérapie. La médiane de la durée d'hospitalisation était de 6 jours pour les pyélonéphrites aiguës.

Cinq enfants sur 79 (6%) bénéficiaient d'un contrôle ultérieur de portage rectal d'entérobactéries BLSE. Le *tableau IV* présente les données d'évolution et de suivi des enfants présentant une infection urinaire à entérobactérie BLSE.

Tableau IV. Evolution des infections urinaires à entérobactéries BLSE et suivi bactériologique

Variables	Total des infections urinaires n=79	Pyélonéphrites n=53	Cystites n=26
Délai d'apyrexie en jours, médiane (25 – 75)	1 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0 (0 – 0)
Contrôle d'ECBU, n (%)			
en cours de traitement	24/79 (32)	22/53 (42)	2/26 (8)
en fin de traitement	17/79 (24)	15/53 (28)	2/26 (8)
Durée d'hospitalisation en jours, médiane (25 – 75)	4 (0 – 10)	6 (3 – 10)	0 (0 – 2)
Surveillance de portage rectal, n (%)	5/79 (6)	5/53 (9)	0/26 (0)

n: nombre de cas ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; médiane (25-75) : médiane (25^e percentile-75^e percentile)

III.4. Partie C : Etude de pratiques sur cas simulés

III.4.1. Données démographiques

Quatre-vingt-cinq prescripteurs répondaient aux cas simulés d'IU pédiatriques à entérobactéries BLSE, dont 78 pédiatres (92%) et 7 médecins généralistes exerçant en pédiatrie (8%). Parmi ces 85, 15 (18%) avaient une compétence en infectiologie (DU ou expérience importante) ; 38/85 prescripteurs (45%) travaillaient en CHU et 47/85 (55%) en CHG. Comme le montre la *figure 9*, la majorité des prescripteurs (54/85 soit 64%) avait moins de 45 ans.

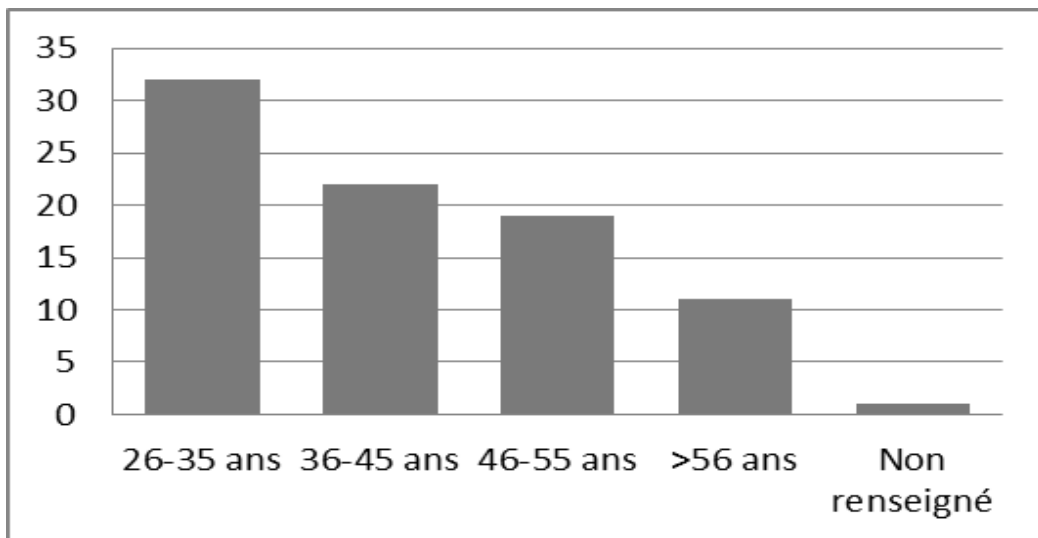


Figure 9. Age des prescripteurs répondant aux cas simulés

III.4.2. Données thérapeutiques

III.4.2.1. Cas simulé n°1 : cystite

○ Pour le cas simulé de cystite à *Escherichia coli* BLSE chez une fille de 30 mois, 6 prescripteurs ne répondaient pas, et 4 n'administraient pas de traitement antibiotique. L'analyse portait donc sur 75 prescriptions. La voie d'administration des antibiotiques était intraveineuse dans 29 % des cas (22 prescriptions sur 75). Une bi-antibiothérapie était effectuée dans 8% des cas (6/75). La durée médiane d'antibiothérapie était de 7 jours (extrêmes : 1 jour – 10 jours). Le *tableau V* représente les modalités des traitements antibiotiques proposés.

○ Vingt-six prescripteurs sur 75 (35%) proposaient un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (dont un en association avec un aminoside), et 12 sur 75 (16%) utilisaient une carbapénème (dont 3 en association avec un aminoside). Au total, les aminosides étaient prescrits dans 17% des cas (seuls ou en association). Les schémas d'antibiothérapie proposés sont synthétisés sur la *figure 10*.

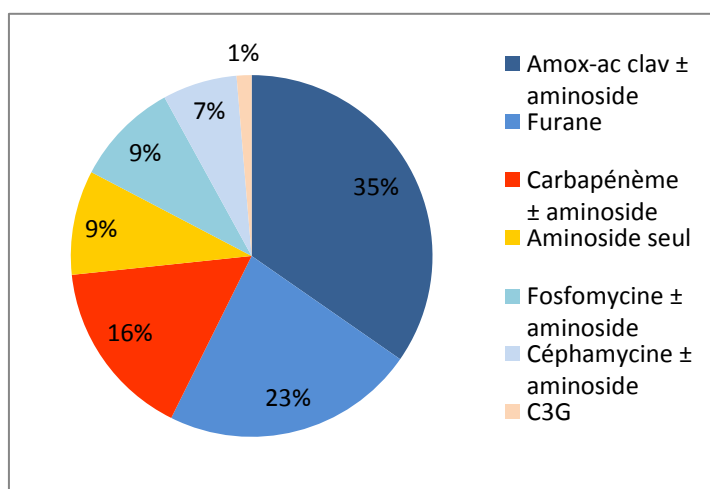


Figure 10. Antibiothérapies proposées pour le cas simulé de cystite à entérobactérie BLSE

Amox-ac clav : amoxicilline/acide clavulanique ; C3G : céphalosporines de 3^e génération

III.4.2.2. Cas simulé n°2 : pyélonéphrite

○ Pour le cas simulé de pyélonéphrite aiguë à *Escherichia coli* BLSE chez une fille de 7 mois, un prescripteur ne répondait pas. L'analyse portait donc sur 84 prescriptions. La totalité des médecins prescrivait un traitement intraveineux, et 70% (59/84) une bithérapie. Un traitement de relais oral était proposé par 21% des prescripteurs (18/84). La durée médiane d'antibiothérapie intraveineuse était de 10 jours (extrêmes : 2 jours – 15 jours). Le *tableau V* représente les modalités des traitements antibiotiques proposés.

Tableau V. Modalités du traitement des IU à entérobactérie BLSE (cas simulés)

Variables	Cystite n = 85	Pyélonéphrite n = 85
IU traitées, n/n renseignés	75/85*	84/85**
Traitement IV, n/n IU traitées (%)	22/75 (29)	84/84 (100)
Traitement oral, n/n IU traitées (%)	53/75 (71)	0/84 (0)
Monothérapie, n/n IU traitées (%)	69/75 (92)	25/84 (30)
Bithérapie, n/n IU traitées (%)	6/75 (8)	59/84 (70)
dont association avec aminoside, n/n bithérapies (%)	6/6 (100)	59/59 (100)
Traitement de relais, n/n IU traitées (%)	3/75 (4)	18/84 (21)
Durée d'antibiothérapie en jours, médiane (25-75)		
<i>Traitement IV initial</i>	7 (5-8)	10 (2-10)
<i>Traitement total (avec relais per os)</i>	7 (5-8)	10 (8-10)

IU : infection urinaire ; BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu ; n : nombre de cas ; IV : intraveineux ; min-max : minimum - maximum

*6 non répondu et 4 sans traitement

** un non répondu

○ Cinquante prescripteurs sur 84 (59%) proposaient un traitement par carbapénème + aminoside, 14/84 (17%) par carbapénème seule, 7/84 (8%) par aminoside seul. Au total, les aminosides étaient prescrits dans 80% des cas (seuls ou en association), et les carbapénèmes dans 76% des cas. Les schémas d'antibiothérapie utilisés sont synthétisés sur la *figure 11*.

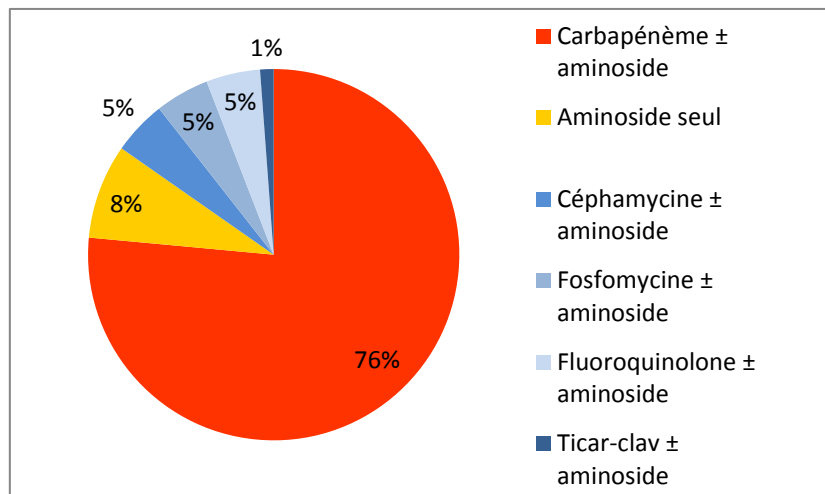


Figure 11. Antibiothérapies proposées pour le cas simulé de pyélonéphrite à entérobactérie BLSE

Ticar-clav : ticarcilline/acide clavulanique

III.4.2.3. Différences de prescriptions selon le mode d'exercice

Les différences de prescriptions selon la compétence en infectiologie et le lieu d'exercice (CHU ou CHG) du prescripteur sont exposées dans le tableau VI.

Tableau VI. Différences de prescription selon la compétence en infectiologie et le lieu d'exercice du prescripteur dans les IU à entérobactéries BLSE (cas simulés)

Variables	Référent infectieux	Non référent infectieux	<i>p</i>	CHU	CHG	<i>p</i>
Cystite						
Carbapénèmes, n/n renseignés (%)	1/15 (7)	11/70 (16)	0,36	7/52 (14)	5/33 (15)	0,83
Traitement IV, n/n renseignés (%)	1/12 (8)	21/62 (34)	0,08	15/47 (32)	7/27 (26)	0,59
Bithérapie, n/n renseignés (%)	1/15 (7)	6/69 (9)	0,80	6/52 (12)	1/32 (3)	0,18
Pyélonéphrite						
Carbapénèmes, n/n renseignés (%)	13/15 (87)	51/70 (73)	0,26	37/52 (71)	27/33 (82)	0,27
Bithérapie, n/n renseignés (%)	12/15 (80)	47/70 (67)	0,33	31/52 (60)	28/33 (85)	0,01

CHU : centre hospitalier universitaire ; CHG : centre hospitalier général ; n : nombre de cas ; IV : intraveineux

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

La prise en charge thérapeutique efficace et raisonnée des IU à entérobactéries BLSE représentait un challenge immédiat et pour les années suivantes, du fait de l'émergence mondiale de bactéries toujours plus résistantes. La prévalence française des infections (urinaires et autres) à *Escherichia coli* BLSE augmentait rapidement, comme l'indiquaient les données du European Centre for Disease Prevention & Control (ECDC), qui estimait cette prévalence (adultes et enfants) à moins de 1% en 2002, entre 1 et 5% en 2005, et à 8,2% en 2011 (34). La prévalence d'infections à *Escherichia coli* BLSE dans les pays limitrophes en 2011 allait de 6% (pour la Belgique) à 12% (pour l'Espagne) et jusqu'à 19,8% (pour l'Italie), comme le montre la figure 12.

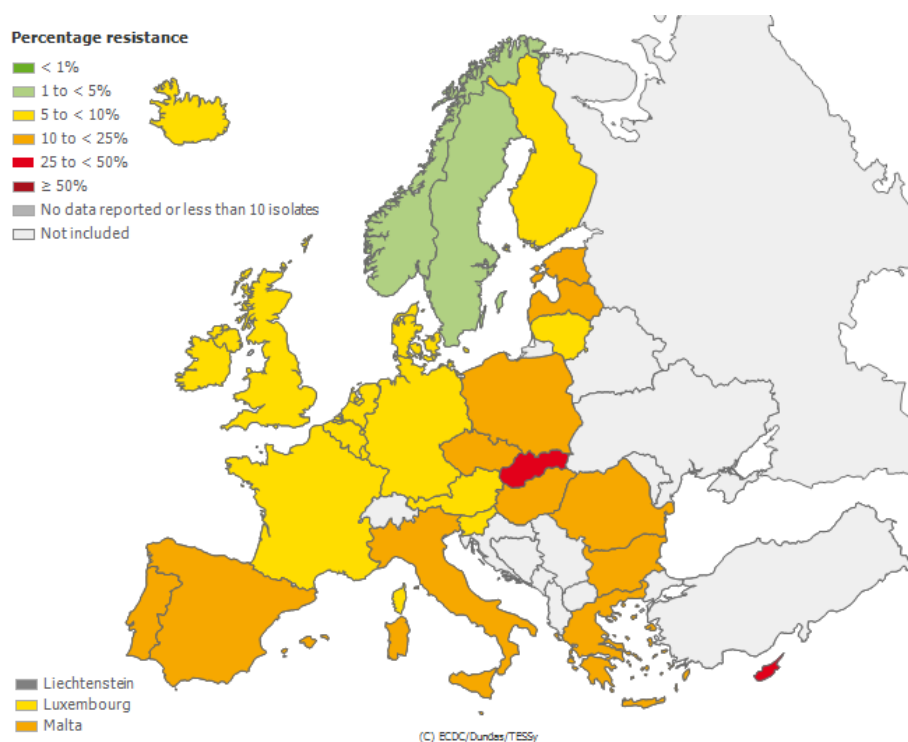


Figure 12. Prévalence des infections à *Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3^e génération en 2011 (source : ecdc 2011)

IV.1. Pourcentage d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE

Notre étude n'avait pas pour but de calculer une prévalence des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE en France, et nous ne pouvions que l'estimer en indiquant le pourcentage d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE dans les différents centres hospitaliers, en 2010 ou 2011. Ce pourcentage médian était de 2% (moyenne 2,1%): il était supérieur de 1% à la prévalence française d'IU à entérobactéries BLSE publiée par Arpin et coll. en 2006 (23), qui comprenait aussi des données d'adultes. Les résultats de notre étude ne faisaient pas apparaître de répartition géographique « organisée » (gradient nord-sud par exemple). Par contre, la proportion d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE était supérieure dans les CHU (3%) par rapport aux CHG (1,2%), probablement secondaire à un biais de recrutement, les enfants présentant plus de facteurs de risque étant suivis préférentiellement dans les CHU.

IV.2. Données démographiques et facteurs de risque

Les facteurs de risque connus de développer une IU à entérobactérie BLSE étaient les infections urinaires récidivantes, les antécédents d'hospitalisation dans les 3 mois précédents, l'utilisation d'antibiotiques curatifs ou prophylactiques (céphalosporines de 3^{ème} génération principalement) dans les 3 mois précédents, les malformations urinaires, les gestes invasifs sur l'arbre urinaire, l'immunodépression (comprenant la corticothérapie prolongée) et les voyages internationaux (20, 24, 35 - 44). Notre étude permettait d'étudier les caractéristiques des enfants pris en charge dans les hôpitaux français pour une IU à entérobactérie BLSE, sans définir à proprement

parler de facteurs de risque (absence de groupe témoin). Presque la moitié des enfants inclus dans l'étude avaient déjà eu une infection urinaire, et 46% de ces IU avaient été causées par une entérobactérie BLSE. Parmi les autres facteurs de risque, une antibiothérapie curative récente, une hospitalisation récente ou un antécédent de malformation urinaire étaient retrouvés pour chacun dans environ un tiers des cas dans notre étude. Pour autant, il était intéressant de remarquer que 33% des enfants inclus dans l'étude n'avaient aucun facteur de risque décrit dans la littérature, soulignant bien la transmissibilité facile dans le milieu communautaire de ces entérobactéries et la fréquence croissante d'IU à entérobactéries BLSE communautaires chez des enfants sains sans antécédents (20).

IV.3. Données diagnostiques

Les données concernant le mode de recueil des urines montraient une utilisation encore trop fréquente du sachet collecteur (70% des pyélonéphrites et 42% des cystites), avec une sous-utilisation du sondage urétral (18% de l'ensemble des IU), et aucun cathétérisme sus-pubien effectué. Le recueil des urines par sachet collecteur était déconseillé par l'AFSSAPS (6) et par l'American Academy of Pediatrics (Etats-Unis) (1) en raison des trop nombreux faux positifs. Une revue récente de la littérature recommandait le sondage urétral ou la ponction sus-pubienne chez l'enfant septique sans distinction de sexe, le sondage urétral (fille) ou la ponction sus-pubienne (garçon) chez le nourrisson de moins de 3 mois fébrile sans signes de sepsis, le sondage urétral ou le recueil au jet chez l'enfant de plus de 3 mois fébrile sans signes de sepsis (45).

IV.4. Limites de l'étude, sur les données diagnostiques

Les limites, biais et regrets de cette étude concernaient principalement les données diagnostiques, que nous venons d'aborder.

Un premier biais de l'étude rétrospective de pratiques était le manque d'informations cliniques sur la gravité de l'épisode infectieux (fièvre, signes fonctionnels urinaires, sepsis, pronostic vital, comorbidités majeures, infections associées, contexte de réanimation...). L'absence d'informations cliniques avait peut-être fait inclure des enfants avec un ECBU positif à entérobactérie BLSE sans véritable infection urinaire, présentant plutôt une contamination ou une bactériurie asymptomatique. Ces contaminations étaient vraisemblablement dues principalement à un recueil d'urine par sachets collecteurs, trop souvent utilisés – cf. supra. A l'inverse, un traitement jugé « excessif » par non-épargne des carbapénèmes, par exemple, pouvait peut-être se justifier par la gravité de l'infection bactérienne en cours et par la volonté d'utiliser une thérapeutique puissante.

Un autre regret était de ne pas avoir défini de manière plus précise la distinction entre cystite et pyélonéphrite : dans l'étude rétrospective de pratiques, nous laissons à l'investigateur le soin de distinguer lui-même les cystites des pyélonéphrites. Pour certaines cystites, des traitements intraveineux ou en bithérapie (donc jugés « excessifs »), avaient pu être prescrits en raison d'une confusion entre infection urinaire haute et basse. Le détail des données cliniques et paracliniques n'était pas recueilli, ce qui ne nous permettait pas de vérifier la bonne classification du patient.

Un autre biais était l'absence de groupe-témoin, et l'impossibilité de mettre en évidence de facteurs de risque d'IU à entérobactéries BLSE. Cela n'était cependant pas l'objectif de l'étude.

Enfin, un dernier regret était celui de n'avoir pas colligé les pratiques des laboratoires des centres hospitaliers participant à l'étude, en matière d'antibiogramme. En effet, depuis 2010, l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) et le CASFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) recommandaient une réalisation différente de l'antibiogramme des entérobactéries vis-à-vis des C3G, avec une baisse des seuils (« breakpoints ») de CMI (Concentrations Minimales Inhibitrices) (86 - 88). Ainsi, une souche d'entérobactérie catégorisée « intermédiaire » avant 2010 pouvait être rendue « sensible » après ces nouvelles recommandations. Les antibiogrammes recueillis dans notre étude n'étaient peut-être pas tous effectués selon les nouvelles recommandations, avec une incidence sur les profils de résistance que nous retrouvions. Pour autant, l'objectif principal de notre étude, qui était de décrire les modalités de traitement des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE, restait pertinent, puisque les cliniciens devaient de toute façon se référer à l'antibiogramme pour adapter leur traitement (quelle que soit la manière dont l'antibiogramme avait été réalisé).

IV.5. Profils de résistance des entérobactéries BLSE

Les données des antibiogrammes de la partie « étude rétrospective de pratiques » montraient, par définition, une résistance à l'ampicilline dans 100% des cas.

Aucune entérobactérie dans cette étude n'était résistante aux carbapénèmes, mettant en évidence la rareté actuelle des souches françaises productrices de carbapénémases. Les entérobactéries BLSE avec carbapénémases représentaient pourtant une menace majeure : les données de la littérature montraient en effet une résistance croissante des entérobactéries aux carbapénèmes (46), estimée entre 1 et 2% en moyenne en Amérique du Nord et en Europe (31, 47, 48), 2,8% en Asie-Pacifique (49), et jusqu'à 12% de résistance à l'imipénème pour *Klebsiella spp* dans certaines villes d'Inde (30). On assistait en particulier à une émergence dramatique d'entérobactéries productrices de carbapénémases de type OXA-48 (« OXAcillinase 48 type carbapenemase ») en Inde et sur le pourtour méditerranéen, et de type NDM (« New-Delhi metallo-betalactamase ») en Inde, au Pakistan et au Royaume Uni (50, 51). Par le biais des voyages de personnes dans ces zones endémiques et surtout par la pression de sélection antibiotique, des souches d'entérobactéries BLSE productrices de carbapénémases étaient de plus en plus fréquemment retrouvées en France, en Espagne, au Royaume Uni ou en Belgique (50, 52 - 56). La *figure 13* représente le nombre d'épisodes infectieux dus à des entérobactéries productrices de carbapénémases en France, jusqu'en avril 2013 (55).

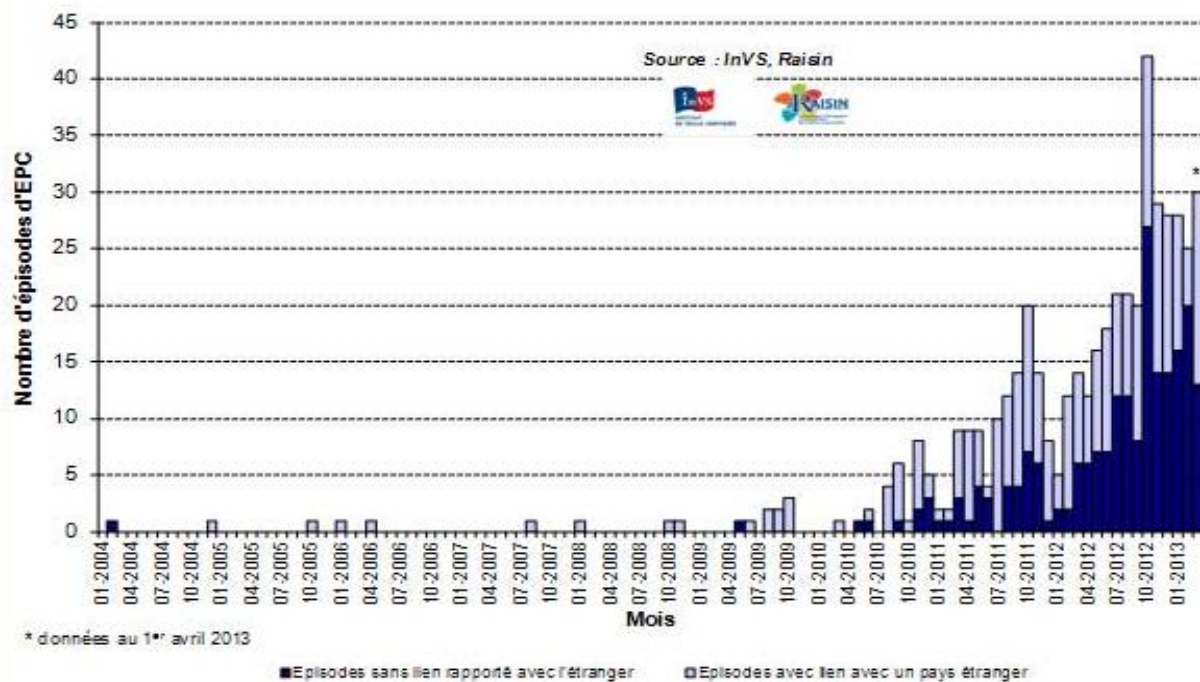


Figure 13. Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries avec carbapénémases (EPC) en France jusqu'à avril 2013. (source : InVS 2012)

Concernant les aminosides, notre étude retrouvait une sensibilité des entérobactéries BLSE à 92% pour l'amikacine et 67% pour la gentamycine, de façon concordante avec les chiffres mondiaux. L'amikacine restait une arme thérapeutique de choix contre les entérobactéries BLSE avec une sensibilité de 78% à plus de 90% dans toutes les régions du globe (31, 35, 47, 49, 57, 58).

Les nitrofuranes et la fosfomycine étaient également, dans notre étude, des antibiotiques faiblement hydrolysés in vitro avec respectivement 93% et 98% de sensibilité. Ces chiffres concordent avec les données internationales (17, 35, 57 - 61), à l'exception notable des régions indiennes qui, déjà en 2007, subissaient un taux de résistance aux nitrofuranes de l'ordre de 76 à 80% (30).

Environ la moitié (49%) des entérobactéries BLSE étudiées étaient sensibles aux fluoroquinolones, et le triméthoprime-sulfaméthoxazole était efficace dans seulement 39% des cas. Enfin, il pouvait être souligné le très faible taux (8%) de bactéries sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, mais l'importance (59%) des bactéries rendues « intermédiaires » à ce même antibiotique, avec un intérêt pratique certain pour le traitement des cystites - cf. infra.

IV.6. Données thérapeutiques

L'objectif principal de notre étude était de décrire les modalités de traitement des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE dans les hôpitaux français, et d'en apprécier le caractère pertinent. Nous n'avons pas retrouvé d'étude équivalente dans la littérature.

IV.6.1. Antibiothérapie probabiliste initiale

Les pratiques françaises en matière d'antibiothérapie des IU chez l'enfant reposaient sur les recommandations de l'AFSSAPS de 2007 (6), réalisées à une période où la prévalence d'IU à entérobactéries BLSE était encore faible. Ces recommandations préconisaient un traitement des cystites par cefixime ou triméthoprime-sulfaméthoxazole per os pendant 3 à 5 jours. Pour les pyélonéphrites, le traitement recommandé était une C3G par voie intra-veineuse pendant 2 à 4 jours avec relais per os par sulfaméthoxazole-triméthoprime ou céfixime. Les aminosides étaient indiqués en association à une C3G injectable pour les pyélonéphrites sévères

(nourrisson de moins de 3 mois, uropathie malformative connue, syndrome septicémique, immunodéprimé), en monothérapie en cas d'allergie aux bêta-lactamines ou en association à l'amoxicilline en cas d'infection à entérocoque. La durée totale de traitement recommandée était de 10 à 14 jours.

Dans notre étude, la majorité des prescripteurs suivaient ces recommandations en traitement probabiliste : en effet, 70% des cystites étaient traitées par triméthoprim-sulfaméthoxazole ou par une C3G orale, et 82% des pyélonéphrites étaient traitées par une C3G intraveineuse associée ou non à un aminoside. Nous ne pouvions pas juger du caractère adapté ou non de la prescription d'aminosides, en raison de l'absence de données concernant les allergies des enfants et la gravité clinique de l'épisode infectieux. On remarquait en revanche une prescription significativement plus fréquente de bithérapies (avec aminosides) dans les CHG par rapport aux CHU (85% vs 60%, $p=0,01$). Ceci pouvait probablement être expliqué par des habitudes de service préconisant le recours à une bithérapie de façon systématique, dans certains CHG.

On pouvait s'interroger sur les 5 enfants présentant une pyélonéphrite traités par une carbapénème en traitement probabiliste. Quatre d'entre eux avaient des antécédents d'infections urinaires à entérobactéries BLSE sur une malformation urinaire : l'hypothèse d'une nouvelle IU à entérobactérie BLSE était donc hautement probable et le traitement par carbapénèmes était certainement justifié en première intention. Le cinquième enfant était un garçon de 6 mois ayant été hospitalisé dans l'année précédente avec une antibiothérapie curative reçue dans les 3 mois précédents, et ayant voyagé au Mali dans l'année.

IV.6.2. Antibiothérapie prescrite après réception de l'antibiogramme

Les traitements antibiotiques prescrits après réception de l'antibiogramme étaient très divers, qu'il s'agisse de l'étude rétrospective de pratiques ou de l'étude de pratiques sur cas simulés, contrairement aux traitements bien codifiés prescrits avant réception de l'antibiogramme. Par exemple, dans l'étude de pratiques sur cas simulés, on dénombrait 9 schémas antibiotiques différents pour les pyélonéphrites et 13 schémas antibiotiques différents pour les cystites. Cette hétérogénéité de prescriptions pouvait certainement être expliquée par le manque de protocoles locaux pour la prise en charge des IU à entérobactéries BLSE (2 centres hospitaliers sur 17 [12%] avaient un protocole), la rareté des avis demandés auprès d'un référent infectieux (29% des prescriptions de l'étude rétrospective de pratiques), mais surtout par l'absence de consensus national.

IV.6.2.1. Traitements par excès

Environ un tiers des traitements antibiotiques de l'étude rétrospective de pratiques étaient jugés « excessifs ». La critique principale portait sur la prescription abusive de carbapénèmes (38% des traitements jugés « excessifs »). Ainsi, 9% des cystites étaient traitées par carbapénèmes après réception de l'antibiogramme, alors que d'autres antibiotiques oraux pouvaient être efficaces. La forte prescription de carbapénèmes se retrouvait également pour les pyélonéphrites (57%), de même que dans l'étude de pratiques sur cas simulés (16% des cystites et 76% des pyélonéphrites). De manière générale, les carbapénèmes étaient le traitement de référence des infections à entérobactéries BLSE, avec une efficacité maximale (20,

51, 62, 63) et une bonne expérience pédiatrique (62, 64 - 66). Le méropénème était l'antibiotique le plus actif et le plus facilement maniable en pédiatrie (66). Pour autant, cette classe d'antibiotiques nécessitait une administration intraveineuse en 3 à 4 injections par jour, et donc une hospitalisation. Il s'agissait d'un traitement relativement lourd en termes de désagrément pour l'enfant et de coût pour la société. De plus, l'utilisation excessive de carbapénèmes pouvait conduire à des phénomènes de résistance, par plusieurs mécanismes : modifications des protéines membranaires externes, phénomène d'efflux, résistance chromosomique par hyperproduction d'AmpC, synthèse de carbapénémases – cf. supra. La prescription de carbapénèmes devait donc rester raisonnée et n'être effectuée qu'en cas d'infection sévère ou en l'absence d'alternative thérapeutique. Des recommandations françaises pour le bon usage des carbapénèmes ont été publiées pour les enfants (66) et les adultes (67), préconisant leur utilisation pour les seules infections à bacilles Gram négatif, en milieu hospitalier, en l'absence d'alternative, avec réévaluation à 48 heures afin d'envisager une désescalade thérapeutique.

La tendance, dans l'étude rétrospective de pratiques, à une prescription plus fréquente de carbapénèmes après avoir pris l'avis d'un référent infectieux (52% vs 23%, $p=0,03$) pouvait donc sembler étonnante. Une explication pouvait être que l'avis d'un référent infectieux était plus souvent pris dans les IU sévères ou compliquées, nécessitant une efficacité antibiotique maximale, obtenue avec les carbapénèmes. Cette tendance n'était d'ailleurs pas retrouvée dans l'étude de pratiques sur les cas simulés, non compliqués.

Les autres prescriptions jugées « excessives » étaient les traitements intraveineux ou en bithérapie pour des cystites, occasionnant un traitement lourd et une hospitalisation pour une « simple » infection urinaire basse, ou des traitements de

très longue durée (plus de 2 semaines pour les pyélonéphrites par exemple), occasionnant également une longue hospitalisation, avec toutes ses conséquences psychologiques, nosocomiales, sociales et financières, et augmentant d'autant la pression antibiotique.

IV.6.2.2. Traitements insuffisants

Alors que l'on observait chez certains prescripteurs une très grande prudence dans ce contexte d'IU à bactéries multi-résistantes, d'autres prescripteurs proposaient un traitement d'une durée inférieure à la durée minimale recommandée pour les IU pédiatriques « standard ».

Par ailleurs, certaines prescriptions n'étaient pas adaptées à l'antibiogramme réalisé, et étaient ainsi très probablement inefficaces. Dans l'étude rétrospective de pratiques, les C3G étaient utilisées pour 9% des cystites et 17% des pyélonéphrites, alors que l'analyse des antibiogrammes montrait 92% de résistance au céfotaxime et 91% de résistance au céfixime. Deux interprétations possibles pouvaient être données : soit l'oubli de consultation de l'antibiogramme, soit l'absence volontaire de prise en compte de l'antibiogramme, reçu en général quelques jours après le début du traitement, chez un enfant pouvant dans l'intervalle être devenu asymptomatique. Dans ce dernier cas se posait effectivement la question de la nécessité de modifier la prescription. Cependant pour un enfant présentant une pyélonéphrite, la prescription d'un traitement de relais oral adapté paraissait tout de même indispensable, pour diminuer le portage d'entérobactéries BLSE.

IV.6.2.3. Synthèse des antibiothérapies disponibles

❖ Carbapénèmes :

Comme nous l'avons souligné plus haut, la prescription de carbapénèmes, si elle était parfois nécessaire pour les IU sévères, devait rester raisonnée et adaptée, sous peine d'aboutir à des impasses thérapeutiques et ainsi de revenir à l'ère pré-antibiotique (« *bad bugs, no drugs* »).

❖ Aminosides :

Les aminosides étaient largement utilisés dans notre étude, seuls ou en association, avec une bonne sensibilité in vitro (92% pour l'amikacine, 67% pour la gentamycine). L'utilisation des aminosides dans les cas d'IU à entérobactéries BLSE était de plus encouragée par la grande expérience d'utilisation chez les enfants et un rapport PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamie) favorable dans les IU, avec une forte concentration dans le parenchyme rénal. Pour autant, un traitement par aminosides nécessitait une administration intraveineuse, avec une nécessité de dosage sérique en cas d'utilisation prolongée (risque cochléaire et rénal). Dans certaines publications, un traitement par aminosides était proposé en 2^{ème} voire en 1^{ère} intention dans les IU à entérobactéries BLSE [Asie-Pacifique 2010 (32), Nicaragua 2010 (57)]. En France, le GPIP a très récemment proposé un traitement par amikacine seule en première intention dans les pyélonéphrites de l'enfant (68).

❖ Céphamycines :

Les céphamycines étaient peu utilisées dans l'étude de pratiques sur cas simulés, et n'étaient pas prescrites du tout dans l'étude rétrospective de pratiques. L'efficacité

des céphamycines sur les entérobactéries BLSE fait partie de la définition des BLSE. Cependant, l'utilisation de cette famille d'antibiotique nécessitait une administration en plusieurs injections par jour compte tenu de ses caractéristiques PK/PD et exposait à un risque d'émergence de résistances en cours de traitement (90). De plus la céfoxitine n'avait pas d'AMM pédiatrique en Europe, ce qui rendait son utilisation difficile.

❖ Fosfomycine :

La fosfomycine était utilisée dans 9% des cas pour les cystites (cas simulés et étude rétrospective), avec une sensibilité in vitro excellente (98%). Il s'agissait d'une molécule intéressante dans les infections urinaires basses, pour sa forme orale (fosfomycine-trométamol : Monuril®), qui avait l'AMM pour la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans. Deux études récentes ont montré une efficacité clinique du traitement par fosfomycine-trométamol dans 93,8% des cas dans les cystites à *Escherichia coli* BLSE (69). L'utilisation de cette molécule était freinée par la faible expérience pédiatrique et l'émergence rapide de résistances en cas d'utilisation abusive (21). De plus, elle ne pouvait pas être utilisée en cas de pyélonéphrite, en raison de sa mauvaise diffusion systémique et parenchymateuse (70).

❖ Nitrofuranes :

Dans l'étude, les entérobactéries BLSE étaient sensibles in vitro aux furanes dans 93% des cas. Ils étaient de fait souvent prescrits dans les cystites (23% pour les cas simulés et 14% pour l'étude rétrospective de pratiques). La principale réserve pour les furanes dans les cystites concernait leurs effets indésirables (pulmonaires et

hépatiques). En 2012, l'AFSSAPS avait réduit leur utilisation aux seuls cas de cystite documentée chez la fille de plus de 6 ans, sans autre antibiotique oral disponible ayant un meilleur rapport bénéfice/risque (71). Leur mauvaise diffusion systémique et dans le parenchyme rénal devait faire restreindre leur utilisation aux cystites.

❖ Fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones étaient utilisées dans 9% des pyélonéphrites et 14% des cystites de l'étude rétrospective. Si l'antibiogramme montrait une sensibilité aux quinolones, ce choix pouvait être intéressant, en prenant en compte le risque d'effets indésirables articulaires, en particulier chez les petits enfants.

❖ Triméthoprim-sulfaméthoxazole :

Le triméthoprim-sulfaméthoxazole était une molécule bien connue des pédiatres, avec une bonne tolérance, un spectre d'action intéressant et une bonne diffusion urinaire. Probablement pour ces raisons, la majorité des cystites de l'étude rétrospective de pratiques était traitée par triméthoprim-sulfaméthoxazole (27%). Quand la bactérie était sensible in vitro, cette molécule pouvait en effet être une alternative de choix pour les cystites et pour le traitement de relais des pyélonéphrites.

❖ Amoxicilline-acide clavulanique :

Les inhibiteurs de bêta-lactamase comme l'acide clavulanique ou le tazobactam pouvaient, par définition, avoir une action sur les entérobactéries BLSE mais, en pratique, les résistances étaient fréquentes (hyperproduction de bêta-lactamases, mutation de porines). Seules 8% des entérobactéries de l'étude rétrospective de

pratiques étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, et 59% étaient intermédiaires. Pour autant, dans l'étude de pratiques sur cas simulés, la majorité des cystites était traitée par amoxicilline-acide clavulanique, alors que cette molécule était rendue « intermédiaire » à l'antibiogramme. L'association amoxicilline-acide clavulanique pouvait effectivement être efficace dans les cystites, même si la bactérie était rendue « intermédiaire », en raison de ses propriétés PK/PD avec une forte concentration d'antibiotiques dans la vessie, permettant d'avoir des concentrations très supérieures aux concentrations minimales inhibitrices de ces entérobactéries BLSE. Il s'agissait donc d'une bonne alternative pour le traitement des cystites, lorsque la bactérie testée in vitro était sensible ou intermédiaire.

❖ Pipéracilline-tazobactam :

L'association pipéracilline-tazobactam était très peu utilisée dans notre étude, et l'analyse des antibiogrammes montrait des entérobactéries sensibles à cette molécule seulement dans 20% des cas. Comme pour l'acide clavulanique, les résistances des entérobactéries BLSE à l'association bêta-lactamine - tazobactam étaient fréquentes. De plus, les caractéristiques PK/PD de cet antibiotique étaient médiocres dans les urines. Paterson et coll. rapportaient une surmortalité chez les patients traités par pipéracilline-tazobactam par rapport à ceux traités par carbapénèmes (72), tandis que Rodriguez-Bano et coll. [analyse post-hoc de 6 études prospectives espagnoles (73, 74)] et Vardakas et coll. [revue de la littérature et méta-analyse (75)] ne mettaient pas en évidence de mortalité supérieure associée à l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam. Pour toutes ces raisons de PK/PD et de résultats discordants d'études cliniques, le traitement par pipéracilline-tazobactam ne

pouvait pas, à l'heure actuelle, être recommandé pour les IU sévères à entérobactéries BLSE, mais pourrait constituer une alternative intéressante.

❖ Autres :

D'autres traitements antibiotiques existaient pour le traitement des infections urinaires à entérobactéries BLSE : la tigecycline (contre-indiqué chez l'enfant de moins de 8 ans), la témocilline, la colistine et la polymixine B (32, 70). Ils n'étaient pas utilisés par les prescripteurs de notre étude, et étaient très peu utilisés en pédiatrie.

❖ Associations « non orthodoxes » de bêta-lactamines et inhibiteurs de bêta-lactamases

Le manque de molécules orales efficaces dans les IU à entérobactéries BLSE a amené la communauté scientifique à se pencher sur de nouvelles associations de bêta-lactamines et d'inhibiteurs de bêta-lactamases. En effet, l'acide clavulanique et le tazobactam pouvaient se montrer efficaces sur les entérobactéries BLSE, mais ils sont commercialisés en association avec l'amoxicilline ou la ticarcilline, qui étaient, eux, facilement hydrolysés par les bactéries BLSE. En 2012, Bingen et coll. ont montré une synergie in vitro entre l'amoxicilline-acide clavulanique et le céfixime dans 94% des cas, sur 64 *Escherichia coli* BLSE (76). Madhi et coll. ont publié en janvier 2013 deux cas d'enfants présentant une IU fébrile à *Escherichia coli* BLSE, traités initialement par C3G + aminoside ou carbapénème, relayé par une association de cefixime et d'amoxicilline-acide clavulanique avec une bonne efficacité (77). Le GPIIP a proposé, en 2012, un traitement de relais oral par cefixime et amoxicilline-acide clavulanique en cas de pyélonéphrite à *Escherichia coli* BLSE

résistant au triméthoprime-sulfaméthoxazole, au céfixime, et à la ciprofloxacine, après avoir testé l'association in vitro par un e-test (68).

IV.6.2.4. Recommandations

Peu de recommandations officielles internationales existaient pour la prise en charge des IU à entérobactéries BLSE. Les recommandations officielles françaises, américaines, anglaises et suisses (1, 6, 78, 79) ne faisaient pas allusion aux IU à bactéries résistantes. Les recommandations allemandes, sans mentionner explicitement le problème des entérobactéries BLSE, préconisaient en première intention dans les pyélonéphrites, un traitement par C3G et ampicilline, ou par aminoside et ampicilline, cette dernière option pouvant être efficace sur les bactéries productrices de BLSE (80). L'ensemble des pays de la région « Asie-Pacifique » a publié des recommandations conjointes sur le traitement des IU compliquées. Pour le traitement de première intention des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE, ils préconisaient l'utilisation de carbapénèmes, voire de polymixine B ou de colistine en cas de multirésistance (32).

En France, le GPIIP a publié très récemment des propositions pour la prise en charge thérapeutique des IU pédiatriques, en intégrant l'augmentation de prévalence des IU à entérobactéries BLSE. Pour les pyélonéphrites, le GPIIP préconisait un traitement par amikacine seule 15 à 30 mg/kg/j en première intention, éventuellement associé à l'amoxicilline (pour les entérocoques). Après 2 à 3 jours de traitement intraveineux, un relais oral (en fonction de l'antibiogramme) par triméthoprime-sulfaméthoxazole ou cefixime ou ciprofloxacine, voire cefixime + amoxicilline-acide clavulanique,

pouvait être proposé. Pour les cystites, un traitement par amoxicilline-acide clavulanique ou triméthoprim-sulfaméthoxazole était préconisé, remplacé par cefixime en cas de résistance ou de contre-indications au triméthoprim-sulfaméthoxazole. Les figures 14 et 15 schématisent ces propositions de prise en charge (68).

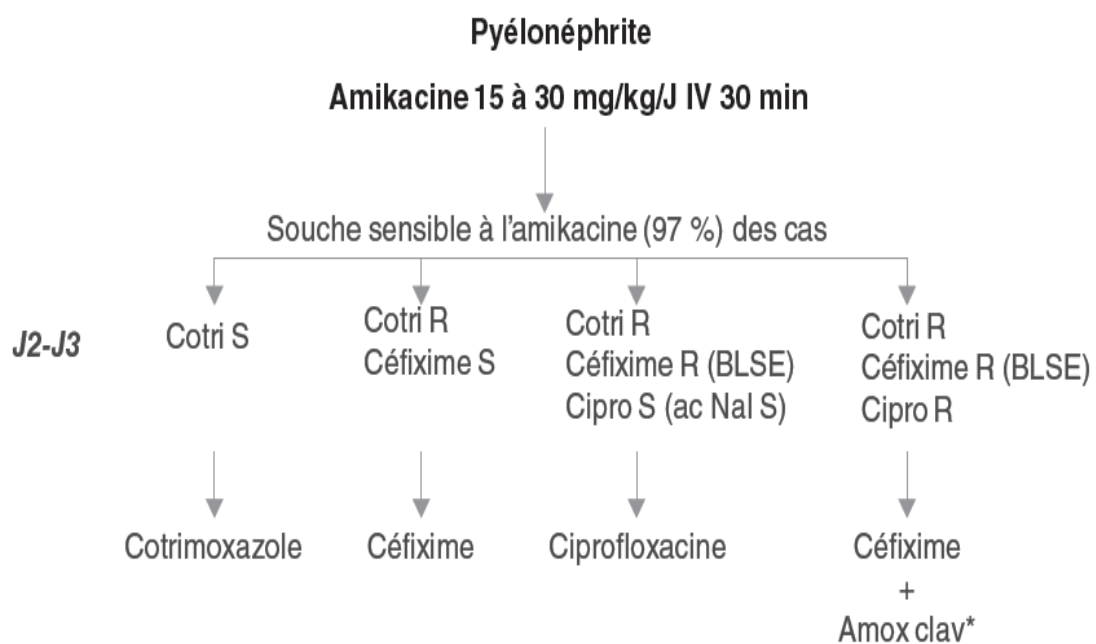


Figure 14. Proposition d'algorithme pour le traitement des pyélonéphrites de l'enfant (GPIP)

IV : intraveineux ; J : jour ; S : sensible ; R : résistant ; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu ; Cotri : triméthoprim-sulfaméthoxazole ; Cipro : ciprofloxacine ; Amox clav : amoxicilline-acide clavulanique

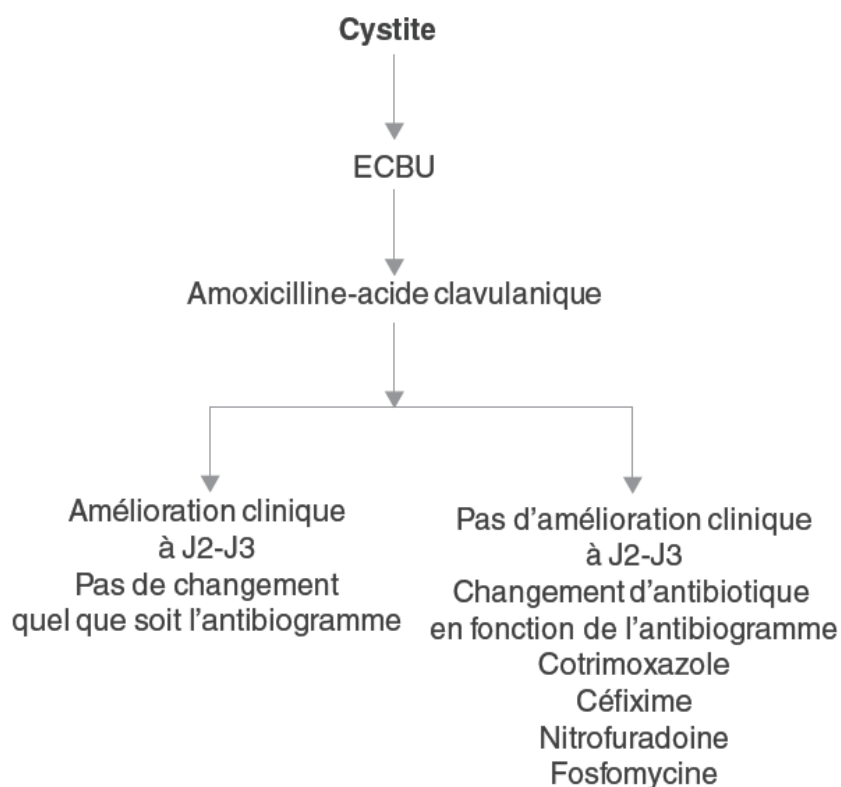


Figure 15. Proposition d’algorithme pour le traitement des cystites de l’enfant (GPIP)

ECBU : examen cyto-bactériologique des urines ; J : jour

IV.7. Données d’évaluation et de suivi

Dans notre étude, 24% des enfants avaient un ECBU de contrôle et seuls 5 enfants sur 79 (6%) bénéficiaient de mesures de contrôle de portage fécal d’entérobactéries BLSE.

Les recommandations de l’AFFSAPS de 2007 préconisaient de réaliser un contrôle d’ECBU en cas d’évolution clinique inhabituelle ou si la bactérie isolée s’avérait résistante au traitement antibiotique initial (6). Dans le contexte d’IU à entérobactéries BLSE, il paraissait intéressant de réaliser un ECBU de contrôle au moindre doute sur l’efficacité du traitement entrepris.

En ce qui concernait le portage fécal, les données de la littérature montraient que la présence asymptomatique d'entérobactéries BLSE dans les selles augmentait dans la population générale (20, 26, 81), favorisée par la consommation antibiotique (82) et les séjours dans les établissements de santé (25). La transmission pouvait se faire de proche en proche (82, 83), voire par le biais d'animaux de compagnie (84). La transmission interhumaine pouvait être importante et rapide, comme le montrait l'étude de Woerther et coll. Ceux-ci ont étudié en 2011 le taux de portage fécal d'entérobactéries BLSE chez des enfants séjournant dans un centre de renutrition pédiatrique au Niger. Une semaine en moyenne après l'admission dans le centre, 94% des enfants initialement non porteurs d'entérobactéries BLSE avaient une analyse de selles positive à entérobactérie BLSE (82). En France, le réseau ACTIV a évalué le portage fécal d'entérobactéries BLSE chez les enfants communautaires à 4,6% en 2011 et presque 10% en 2012 (26). Il n'existait pas à notre connaissance de recommandations concernant la surveillance du portage fécal d'entérobactéries BLSE après un épisode d'IU. Cependant, en cas d'hospitalisation ultérieure d'un enfant porteur d'entérobactéries BLSE dans les selles, des mesures de protection individuelle et collective étaient recommandées. De plus, un nouvel épisode d'IU pouvait alors plus facilement être considéré comme possiblement dû à une entérobactérie BLSE, et une antibiothérapie probabiliste plus adaptée pouvait être mise en place, tout en veillant à effectuer une désescalade thérapeutique dès que possible (85).

CONCLUSION

V. CONCLUSION

Notre étude soulignait la grande hétérogénéité des pratiques en termes d'antibiothérapie des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE dans les hôpitaux français, alors même que la prévalence de ces IU augmentait, aux alentours de 2%. Cette hétérogénéité était en partie due à l'absence de consensus national et de protocoles locaux. Les IU à entérobactéries BLSE chez l'enfant faisaient l'objet de prescriptions parfois insuffisantes, parfois au contraire lourdes et coûteuses. Il n'y avait en particulier pas d'épargne des carbapénèmes, faisant courir le risque d'émergence de souches d'entérobactéries BLSE productrices de carbapénémases, qui pourraient amener à des impasses thérapeutiques.

Des campagnes d'information et une politique de santé puissante seraient nécessaires, afin d'une part de ralentir la progression des IU à entérobactéries BLSE, par exemple en encourageant la diminution de consommation de C3G (89), et d'autre part de promouvoir l'épargne des carbapénèmes et la désescalade antibiotique dès que cela devient possible. Une étude prospective, menée par le GPIIP débutera prochainement, afin d'étudier au mieux les pratiques, les facteurs de risque et les caractéristiques moléculaires des bactéries en cause, dans le but d'actualiser les recommandations pour la prise en charge des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE.

REFERENCES

VI. REFERENCES

- 1 American Academy of Pediatrics. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595
- 2 Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365:239-50
- 3 Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 1989;299:703–6.
- 4 Iacobelli S, Bonsante F, Guignard JP. Infections urinaires en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2009;16:1073-9
- 5 Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:417
- 6 AFFSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. 2007. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-enfant-reco.pdf (dernier accès mai 2013)
- 7 Cantón R, Coque TM. The CTX-M b-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75
- 8 Urban C, Mariano N, Bradford PA et al. Identification of CTX-M beta-lactamases in *Escherichia coli* from hospitalized patients and residents of long-term care facilities. *Diag Microbiol Inf Dis* 2010;66:402-6
- 9 Suzuki S, Shibata N, Yamane K et al. Change in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. *J Antimicrob Chemoth* 2009;63:72-9
- 10 Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microb Rev* 2001;14:933
- 11 Cattoir V. Les nouvelles bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). *MAPAR* 2008
- 12 Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase producing organisms. *J Hosp Infect* 2009;73:345-54
- 13 Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbial Infect* 2008;14:3-10

- 14 Heffernan HM, Woodhouse RE, Pope CE et al. Prevalence and types of extended-spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in New Zealand. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:544-9
- 15 Chandramohana L, Revell PA. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a pediatric patient population. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4765-70
- 16 Woodford N, Carattoli A, Karisik E et al. Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499, and pEK516, and coding CTX-M enzymes in three major *Escherichia coli* lineages from the United Kingdom, all belonging to the international O25:H4-ST 131 clone. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4472
- 17 Schito GC, Naber KG, Botto H et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407-13
- 18 Pitout JDD, Gregson DB, Campbell L et al. Molecular characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates causing bacteremia in the Calgary Health region from 2000 to 2007: emergence of clone ST131 as a cause of community-acquired infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2846
- 19 Sidjabat HE, Paterson DL, Adams-Haduch JM et al. Molecular epidemiology of CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates at a tertiary medical center in western Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4733
- 20 Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:320-6
- 21 Oteo J, Orden B, Bautista V et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:712-7
- 22 Bourjilat F, Bouchrif B, Dersi N et al. Emergence of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary infections in Casablanca, Morocco. *J Infect Dev Ctries* 2011;5:850-5
- 23 Arpin C, Quentin C, Grobost F et al. Nationwide survey of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1205-14
- 24 Peirano G, Pitout JDD. Molecular epidemiology of *Escherichia coli*-producing CTX-M beta-lactamase: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:315-21

- 25 Rooney PJ, O'Leary AC, Loughrey AC et al. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:635-41
- 26 Birgy A, Cohen R, Levy C et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in french children. *BMC Infect Dis* 2012;12:315
- 27 Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bingen E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2012;19:S93-6
- 28 Oteo J, Cercenado E, Fernandez-Romero S et al. Extended-spectrum-B-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of pediatric infections: report of a neonatal intensive care unit outbreak due to a CTX-M-14-producing strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:54-8
- 29 Zahar JR, Bille E, Schnell D et al. Diffusion communautaire des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE). *Med Sci* 2009;25:939-44
- 30 Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Biol Antimicrob* 2007;6:4
- 31 Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S et al. Antimicrobial susceptibility of global inpatients urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the study of monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program: 2009-2010. *Diag Microbiol Infect Dis* 2011;70:507-511
- 32 Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect* 2011;63:114-23
- 33 Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ et al. Emergence of high-levels of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the study for monitoring antimicrobial trends (SMART) program, 2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3280
- 34 European Centre for Disease Prevention and Control 2011 <http://ecdc.europa.eu>
- 35 Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Kavaz A et al. Urinary tract infections owing to ESBL-producing bacteria: microorganisms change-clinical patterns does not. *Acta Paediatr* 2011;100:e61-4
- 36 Tumbarello M, Sali M, Treccarichi EM et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3244-52

- 37 Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:147-51
- 38 Ilic T, Gracan S, Arapovic A et al. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit* 2011;17:CR355-61
- 39 Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005;115:942
- 40 Colodner R, Rock W, Chazan B et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in non-hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163-7
- 41 Topaloglu R, Er I, Dogan BG et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:919-25
- 42 Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int* 2012;54:858–62
- 43 Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-902
- 44 Lin JN, Chen YH, Chang LL et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteriemia in the Emergency Department. *Intern Emerg Med* 2011;6:547-55
- 45 Dubos F, Raymond J. Pyélonéphrite aiguë du nourrisson : stratégies diagnostiques. *Arch Ped* 2012;19:S101-8
- 46 Lee JH, Bae IK, Lee SH. New definition of extended-spectrum beta-lactamase conferring worldwide emerging antibiotic resistance. *Med Res Rev* 2012;32:216-32
- 47 Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE et al. Antimicrobial susceptibility of enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009–2010. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:62-7
- 48 Gupta N, Limbago BM, Patel JB et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011;53:60-7

- 49 Lu PL, Liu YC, Toh HS et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009–2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents* 2012;40S1:S37-43
- 50 Nordmann P, Poirel L, Walsh TR et al. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011;19:588-95
- 51 Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791-8
- 52 Miro E, Agueri J, Larrosa MN et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:253–9
- 53 Oteo J, Hernandez JM, Espasa M et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:317–21
- 54 Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W et al. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:168-72
- 55 InVS. Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). 12/06/2012. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-1er-avril-2013>
- 56 Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:534–7
- 57 Bours PHA, Polak R, Hoepelman AIM et al. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis* 2010;14:e770-4
- 58 Fournier D, Chirouze C, Leroy J et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect* <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.01.006>
- 59 Meier S, Weber R, Zbinden R et al. Extended-spectrum beta-lactamase producing Gram negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39:333-40
- 60 Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4006

- 61 Prakash V, Lewis JS, Herrera ML et al. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1278
- 62 Gillet Y. Stratégie de prise en charge des infections à germes sécréteurs de Béta Lactamases à Spectre Étendu (BLSE). Journées des Pédiatres aux Urgences – GFRUP. Sept 2012. http://www.gfrup.com/JPU12_gillet.pdf
- 63 Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum b-lactamases. *Clin Infect Dis* 2003;39:31-7
- 64 HAS. Commission de la transparence. Meronem. 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_713145/en/meronem (dernier accès mai 2013)
- 65 Arguedas A, Cespedes J, Botet FA et al. Safety and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone in a double-blind study performed in children with complicated urinary tract infection, community-acquired pneumonia or skin and soft-tissue infection. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:163-7
- 66 Durrmeyer X, Cohen R. Utilisation des carbapénèmes en pédiatrie. *Arch Ped* 2010;17:760-1
- 67 Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C et al. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques* 2010 <http://dx.doi.org/10.1016/j.antib.2010.09.002>
- 68 Launay E, Bingen E, Cohen R et al. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pediatr* 2012;19:S109-16
- 69 Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Inf Dis* 2010;10:43-50
- 70 Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative-bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 suppl3:iii25-33
- 71 AFFSAPS. Pharmacovigilance, lettre aux professionnels de santé. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires. 2012. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-Restiction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-graves-hepatiques-et-pulmonaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- 72 Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86

- 73 Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P et al. B-lactam/B-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis 2012;54:167–74
- 74 Perez F, Bonomo RA. Can we really use β -lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria? Clin Infect Dis 2012;54:175–7
- 75 Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum B-lactamases: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012;67:2793–803
- 76 Bingen E, Bidet P, Birgy A et al. In vitro interaction between cefixime and amoxicillin-clavulanate against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection. J Clin Microbiol 2012;50:2540-1
- 77 Madhi F, Biscardi S, Bingen E et al. Combined relay therapy with oral cefixime and clavulanate for febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* [letter]. Pediatr Infect Dis J 2013;32:1
- 78 Girardin E, Groupes suisses de travail de néphrologie pédiatrique et d'infectiologie pédiatrique. Traitement des infections urinaires chez l'enfant. Paediatrica 2008;19:12-6
- 79 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. 2007. [Http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf)
- 80 Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. Int J Antimicrob Agents 2011;38:S42-50
- 81 Niki M, Hirai I, Yoshinaga A et al. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains in the feces of carriers contribute substantially to urinary tract infections in these patients. Infection 2011;39:467-71
- 82 Woerther PL, Angebault C, Jacquier H et al. Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum b-lactamase-encoding genes among intestinal enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. Clin Infect Dis 2011;53:677–85
- 83 Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero L, Navarro MD et al. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. J Antimicrob Chemother 2008;62:1142-9

84 Gandolfi-Decristophoris P, Petrini O, Ruggeri-Bernardi N et al. Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy companion animals living in nursing homes and in the community. Am J Infect Control 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.11.013>

85 Prinapori R, Guinaud J, Khalil A et al. Risk associated with a systematic search of extended-spectrum-b-lactamase producing Enterobacteriaceae. Am J Infect Control 2013;41:259-60

86 Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3^e génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries. Décembre 2011. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-Argu-Recos-CaSFM.pdf> (dernier accès mai 2013)

87 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1,2013. <http://www.eucast.org>

88 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints and expert rules for 3rd and 4th generation cephalosporins and Enterobacteriaceae with and without beta-lactam resistance mechanisms. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/Cephs_and_Ent_EUCAST_proposal_Nov_2009.pdf

89 Lee J, Pai H, Kim YK et al. Control of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. J Antimicrob Chemother 2007;60:629–37

90 Cohen R, Rollet V. Stratégies de traitement antibiotique des infections à BMR. Arch Pediatr 2013;20:59-60

ANNEXES

VII.1. Annexe 1 : questionnaire de la partie A (évaluation de l'épidémiologie et gestion générale des IU à entérobactéries BLSE dans chaque centre)

Fiche Centre

Pour le responsable de l'étude dans le centre

Centre : 3ères lettres de votre ville :|_|_|_| 2ers chiffres code postal : |_|_|

1) Demander au laboratoire le pourcentage d'entérobactéries BLSE mis en évidence dans les urines au sein de votre centre en 2010 ou 2011 pour les enfants de 1 mois à 16 ans ?

= n ECBU positifs à entérobactéries BLSE / n ECBU positifs à entérobactéries

|_|_| % en 201|_|

2) Avez-vous un protocole de prise en charge des infections urinaires à BLSE ?

OUI

NON

3) Pour ce type d'infection, demandez-vous systématiquement l'avis d'un référent infectieux ?

OUI

NON

VII.2. Annexe 2 : questionnaire de la partie B (étude rétrospective de pratiques)

Etude des pratiques - BLSE

(Questionnaire recto-verso)

Critères d'inclusion¹: (la réponse doit être OUI aux 3 items)

- Age ≥ 1 mois et < 16 ans OUI
- Diagnostic d'infection urinaire à entérobactérie BLSE³ OUI
- Prise en charge initiée dans votre centre OUI

Etude pratiques BLSE

Centre d'inclusion²

____|____|____|

DDN⁴ (j/m/a) : ____|____| / ____|____| / ____|____| DDA⁵ (j/m/a) : ____|____| / ____|____| / ____|____| Sexe⁶ : - M - F

◆ Données anamnestiques :

- Antécédent d'infections urinaires⁷ : OUI NON ne sait pas
 - si OUI, combien : |____|, L'une d'elles était-elle à BLSE ? OUI NON
- Malformation urinaire⁸ : OUI NON ne sait pas
 - si OUI, laquelle : _____
- Immunodépression⁹ : OUI NON ne sait pas
- Hospitalisation dans l'année qui précède : OUI NON ne sait pas
- Antibiothérapies curative dans les 3 mois précédents : OUI NON ne sait pas
 - si OUI, combien : |____|
 - si OUI, lesquelles : pénicilline , céphalosporine , bactrim , fluoroquinolone
- Antibioprophylaxie en cours ou dans les 3 mois précédents : OUI NON ne sait pas
 - si OUI, lesquelles : pénicilline , céphalosporine , bactrim , fluoroquinolone
- Voyage hors de France dans l'année : OUI NON ne sait pas
 - si OUI, quelle(s) destination(s) : _____

◆ Infection urinaire actuelle à entérobactérie BLSE^b :

- Micro-organisme : *E. coli* , *K. pneumoniae* , *E. cloacae* , Autre : _____
- Diagnostic retenu : Pyélonéphrite , Cystite ,
 - Mode de recueil des urines : sacchet collecteur , sondage urétral , au jet , cathétérisme sus-pubien , ne sait pas
 - Compte de leucocytes : _____/mL
 - Compte de germes : _____/mL
 - CRP max |____| mg/L ou PCT max |____| ng/mL, au cours de cet épisode.
 - **Traitement empirique institué** :

Nom des antibiotiques	PO/IV ¹⁰	Début le (j/m/a)	Fin le (j/m/a)

- **Traitement adapté (éventuel) selon l'antibiogramme** :

Adaptation après avis auprès d'un infectiologue OUI NON ne sait pas

Nom des antibiotiques	PO/IV ¹⁰	Début le (j/m/a)	Fin le (j/m/a)

◆ **Antibiogramme de cette entérobactérie BLSE** : (entourer les lettres S-I-R correspondantes ou joindre l'antibiogramme à ce questionnaire)

Ampi : S-I-R ;	Cefalotine : S-I-R ;	Amikacine : S-I-R
Amox-ac clav:S-I-R ;	Cefoxitine : S-I-R ;	Gentamycine S-I-R
Ticar : S-I-R ;	Cefuroxime : S-I-R ;	Trim-Sulfam : S-I-R
Ticar-ac clav : S-I-R ;	Cefotaxime : S-I-R ;	FQ : S-I-R
Pipe : S-I-R ;	Ceftazidime : S-I-R ;	Furane : S-I-R
Pipe-Tazo : S-I-R ;	Cefepime : S-I-R ;	Fosfomycine : S-I-R
Penemes : S-I-R ;	Cefixime : S-I-R ;	

◆ **Evolution** :

- Si fièvre, délai d'apyrexie : |__| jours
- Contrôles ECBU en cours de traitement : OUI NON ,
 - Si OUI, dans quels délais : |__|__| jours, |__|__| jours
- Contrôles ECBU en fin de traitement : OUI NON ,
 - Si OUI, dans quels délais : |__|__| jours, |__|__| jours
 - Nouvelle antibiothérapie à partir de cet ECBU de contrôle OUI NON
 - Si OUI :

Nom des antibiotiques	PO/IV ¹⁰	Début le (j/m/a)	Fin le (j/m/a)

- Durée totale d'hospitalisation : |__| jours
- Surveillance secondaire d'un portage rectal persistant ? OUI NON

Guide d'aide au recueil des données

- 1- La réponse doit être OUI aux 3 items
- 2- Centre d'inclusion : noter les 3 premières lettres de votre ville et les deux premiers chiffres du code postal. Reporter ce n° d'inclusion en haut à droite de la fiche, sur le bordereau à détacher et à conserver dans chaque centre.
- 3- Entérobactérie BLSE : Il s'agit d'*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.
- 4- DDN : date de naissance (en jour/mois/années)
- 5- DDA : date d'admission (en jour/mois/années)
- 6- Sexe : M=Masculin, F=Féminin
- 7- Antécédent d'infections urinaires : c'est-à-dire avec ECBU positif (Leucocytes $\geq 10^4$ /mL et présence d'un seul micro-organisme en quantité $\geq 10^5$ /mL)
- 8- Malformation urinaire : reflux vésico-urétéral, méga uretère, duplication urétérale
- 9- Immunodépression : déficit immunitaire connu, constitutionnel ou acquis, dont les traitements immunosuppresseurs et la corticothérapie $> 1\text{mg/kg/j}$ pendant plus d'une semaine.
- 10- PO/IV : noter PO si l'antibiotique a été donné per os. Noter IV si le traitement a été donné en intraveineux.
- 11- Délai d'apyrexie : temps entre le début du traitement antibiotique et l'arrêt de la fièvre ($T^\circ < 38^\circ\text{C}$)

VII.3. Annexe 3 : questionnaire de la partie C (étude de pratiques sur cas simulés)

Proposition d'antibiothérapie pour deux cas simulés d'infection urinaire

Vous êtes :

Pédiatre avec compétence en infectiologie (DIU ou longue expérience)

Vous avez : 26-35 ans 36-45 ans 46-55 ans ≥ 56 ans

Vous travaillez : en CHU en CH

Cas 1 : En cas de cystite à *E. coli* BLSE chez une fille de 30 mois avec l'antibiogramme suivant,

◆ Antibiotogramme de cette entérobactérie BLSE :

Ampicilline :	R ;	Cefalotine :	R ;	Amikacine :	S
Amox-ac clavulanique :	I ;	Cefoxitine :	S ;	Gentamycine :	S
Ticarcilline :	R ;	Cefuroxime :	R ;	Trim-Sulfametoazole :	R
Ticar-ac clavulanique :	I ;	Cefotaxime :	R ;	Ac nalidixique :	R
Pipéracilline :	R ;	Ceftazidime :	R ;	Fluoroquinolone :	R
Pipe-Tazocilline :	R ;	Cefepime :	R ;	Nitrofurane :	S
Iminénèmes :	S ;	Cefixime :	R ;	Fosfomycine :	S

Quel traitement proposez-vous ? **En traitement d'attaque (et éventuellement en relais)**

Nom des antibiotiques	PO/IV ¹⁰	Posologie	Durée

Cas 2 : En cas de pyélonéphrite aiguë à *E. coli* BLSE chez une fille de 7 mois avec l'antibiogramme suivant,

◆ Antibiotogramme de cette entérobactérie BLSE :

Ampicilline :	R ;	Cefalotine :	R ;	Amikacine :	S
Amox-ac clavulanique :	R ;	Cefoxitine :	S ;	Gentamycine :	R
Ticarcilline :	R ;	Cefuroxime :	R ;	Trim-Sulfametoazole :	R
Ticar-ac clavulanique :	I ;	Cefotaxime :	R ;	Ac nalidixique :	R
Piperacilline :	R ;	Ceftazidime :	R ;	Fluoroquinolone :	S
Pipe-Tazocilline :	R ;	Cefepime :	R ;	Nitrofurane :	I
Imipénèmes :	S ;	Cefixime :	R ;	Fosfomycine :	S

Quel traitement proposez-vous ? **En traitement d'attaque (et éventuellement en relais)**

Nom des antibiotiques	PO/IV ¹⁰	Posologie	Durée

VII.4. Annexe 4 : Poster présenté au 31^e congrès de l'European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID, 28-31 mai 2013, Milan, Italie)

Antimicrobial treatments for ESBL producing-enterobacteriaceae related urinary tract infections : results of a French national survey



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

S. Bontemps¹, M. Lagrée¹, F. Angoulvant², A. Martinot^{1,3}, R. Cohen⁴, F. Dubos^{1,3}, for the GPIIP
 1 Paediatric Emergency Unit & Infectious Diseases, Univ. Lille Nord-de-France, UDSL, CHRU Lille, Lille, France
 2 Paediatric Emergency Unit, Robert Debré Hospital, APHP & Paris 7 Denis Diderot University, Paris, France
 3 EA2694 Public Health: epidemiology and quality of care, Univ. Lille Nord-de-France, UDSL, Faculty of Medicine, Lille, France
 4 Centre Hospitalier intercommunal de Créteil & ACTIV, Créteil, France
 marion.lagree@hotmail.fr



The emergence of ESBL producing-enterobacteriaceae (ESBL-PE) is an increasing problem, and there is no French specific guidelines for paediatric ESBL-PE urinary tract infections (UTIs).

Aim : to evaluate the medical practices in French institutions when an ESBL-PE related UTI is identified.

Methods : a survey has been performed with French paediatric hospitals (January – December 2012)

• **Part A :** Bacterial epidemiological data, concerning paediatric ESBL-PE UTIs in each participating center

[n ESBL-PE positive urine cultures / n enterobacteriaceae positive urine cultures] during 1 year

• **Part B :** Analysis of answers to two simulated clinical cases of ESBL-PE UTIs (1 acute pyelonephritis and 1 cystitis)

• **Part C :** Retrospective analysis of the last five cases of ESBL-PE UTIs in each participating center

Description and analysis of antimicrobial treatments by a group of experts in paediatric infectious diseases (PID) [n=4] (Classification in "suitable", "insufficient" or "excessive" according to each antimicrobial susceptibility testing)

- Results -

A

n = 22 French hospitals with paediatric department

- 12 university tertiary care hospitals
- 10 secondary care hospitals

Ratio of ESBL-PE in urine cultures, median (range) = 2 % (0 – 5%)

B

Simulated clinical cases

n = 85 answers

78 paediatricians (15 experts in PID) & 7 non paediatricians

38 from tertiary care hospitals & 47 from secondary care hospitals

➤ Cystitis due to ESBL *E. coli* (30 months-old girl)

Antimicrobial susceptibility :

R: cephalosporin, trimethoprim-sulfaméthoxazole, fluoroquinolone

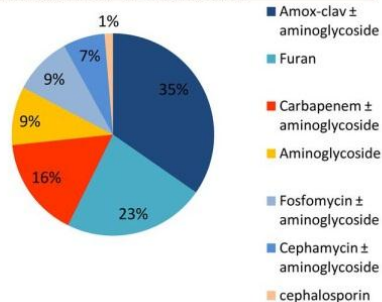
I: amoxicillin – clavulanate

S: carbapenem, cepharmycin, aminoglycoside, fosfomycin, furan

- IV treatment = 29%

- Bi-therapy = 8%

- Carbapenems = 16%



➤ Pyelonephritis due to ESBL *E. coli* (7 months-old girl)

Antimicrobial susceptibility :

R: cephalosporin, trimethoprim-sulfaméthoxazole, amoxicillin-clavulanate

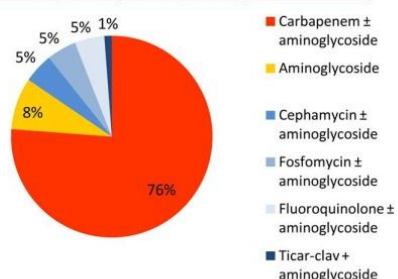
I: furans, ticarcillin-clavulanate

S: carbapenem, cepharmycin, amikacin, fluoroquinolone, fosfomycin

- IV treatment = 100%

- Bi-therapy = 70%

- Carbapenems = 76%



➤ Comparison of practices

There was **no significant difference** between PID vs other physicians and physicians from tertiary care vs secondary care hospitals in term of IV treatment, bi-therapy and carbapenems use.

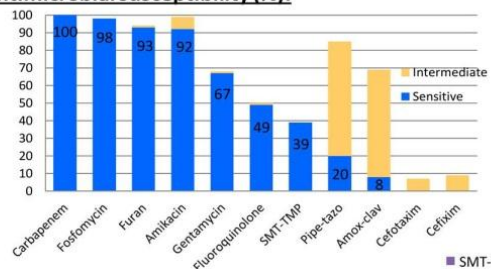
C

Retrospective analysis of the last five ESBL-PE UTIs

n = 79 UTIs (26 cystitis, 53 pyelonephritis)

➔ 90% Escherichia coli

• Antimicrobial susceptibility (%):

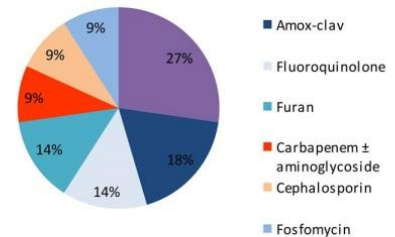


➤ Cystitis :

- IV treatment = 23%

- Bi-therapy = 5%

- Carbapenems = 9%

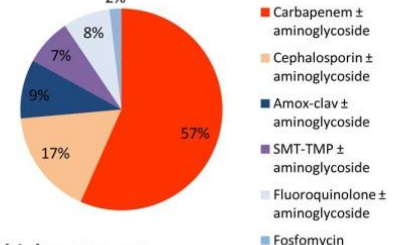


➤ Pyelonephritis :

- IV treatment = 98%

- Bi-therapy = 64%

- Carbapenems = 57%



• Analysis of antimicrobial treatments :

- 36% suitable

- 29% excessive (including 38% overuse of carbapenems)

- 29% insufficient

- 6% not optimal

Conclusion : The prevalence of ESBL-PE related UTIs in paediatrics in France is about 2%. This survey highlights the heterogeneity of antimicrobial treatments in ESBL-PE related UTIs in French hospitals, and the high frequency of excessive treatment, including the overuse of carbapenems. There is an urgent need of specific guidelines for ESBL related infections.

Nom : BONTEMPS

Prénom : Stéphane

Date de Soutenance : 20 juin 2013

Titre de la Thèse : Antibiothérapie des infections urinaires pédiatriques à entérobactéries BLSE : résultats d'une enquête nationale

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES pédiatrie

Mots-clés : infection urinaire – BLSE – entérobactéries - pédiatrie – antibiothérapie

Résumé :

Introduction : La prévalence des infections urinaires (IU) pédiatriques à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) est croissante dans le milieu hospitalier et communautaire. En France, il n'existe pas à ce jour de recommandations officielles pour l'antibiothérapie de ces IU. L'objectif de cette étude était de décrire les modalités de traitement des IU pédiatriques à entérobactéries BLSE dans les hôpitaux français.

Matériel et Méthodes : Une étude observationnelle de pratiques rétrospective multicentrique française était menée, associée à une étude de pratiques sur cas simulés. L'étude rétrospective de pratiques portait sur les 5 derniers cas d'IU à entérobactéries BLSE de chaque centre hospitalier. Pour l'étude de pratiques sur cas simulés, nous analysions l'antibiothérapie proposée par les médecins prescripteurs de chaque centre hospitalier, concernant deux cas théoriques d'IU à entérobactérie BLSE.

Résultats : 22 centres hospitaliers (12 CHU, 10 CHG) participaient à l'étude. Le pourcentage médian d'ECBU positifs à entérobactéries BLSE était de 2%.

L'étude rétrospective de pratiques portait sur 79 IU. 90% étaient dues à *Escherichia coli*, 8% à *Klebsiella pneumoniae*. Toutes les bactéries étaient sensibles aux carbapénèmes, 92% étaient sensibles à l'amikacine, 49% aux fluoroquinolones, et 39% au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Les pyélonéphrites (n=53) étaient traitées par voie intraveineuse dans 98% des cas avec 64% de bithérapie. Les carbapénèmes étaient utilisés dans 57% des cas et les aminosides, seuls ou en association, dans 66% des cas. Les cystites (n=26) étaient traitées par voie intraveineuse dans 23% des cas et les carbapénèmes dans 9% des cas.

L'étude de pratiques sur cas simulés portait sur les prescriptions de 85 médecins. 29% des cystites étaient traitées par voie intraveineuse avec 8% de bithérapie et 16% de carbapénèmes. Toutes les pyélonéphrites étaient traitées en intraveineux, avec 70% de bithérapie et 76% de carbapénèmes.

Discussion : Les pratiques d'antibiothérapie française pour les IU à entérobactéries BLSE sont très hétérogènes, en l'absence de recommandations officielles ou de protocoles locaux. Un traitement lourd est souvent mis en oeuvre, avec en particulier une absence d'épargne des carbapénèmes, faisant courir le risque d'émergence de carbapénémases. Il paraît indispensable d'élaborer rapidement des recommandations officielles pour le traitement de ces IU à entérobactéries BLSE.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Asseseurs : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Monsieur le Docteur François DUBOS

Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN

Madame le Docteur Marion LAGREE

Adresse de l'auteur : [REDACTED] | [REDACTED]