

**Escherichia coli producteur de BLSE chez l'enfant :
étude rétrospective de 2009 à 2013 au CHU de Grenoble,
recherche de facteurs de risque et de facteurs de gravité**

Gaëlle Béal

► **To cite this version:**

Gaëlle Béal. Escherichia coli producteur de BLSE chez l'enfant : étude rétrospective de 2009 à 2013 au CHU de Grenoble, recherche de facteurs de risque et de facteurs de gravité. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01231199>

HAL Id: dumas-01231199

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01231199>

Submitted on 19 Nov 2015

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2015

N°

***Escherichia coli* producteur de BLSE chez l'enfant :**
Etude rétrospective de 2009 à 2013 au CHU de Grenoble,
recherche de facteurs de risque et de facteurs de gravité.

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Gaëlle BEAL

Née le 26/02/1987 à Lagny Sur Marne

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble* le 17/11/2015

Devant le jury composé de :

Président : Pr DEBILLON Thierry

Directeur : Dr BOST BRU Cécile

Membre : Pr PLANTAZ Dominique

Pr EPAULARD Olivier

Dr RECULE Christine

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

LISTE DES UNIVERSITAIRES

Liste des Professeurs d'université – Praticiens hospitaliers.

ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
APTEL Florent	Ophtalmologie
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence	Médecine interne
BRAMBILLA Christian	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Éric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian	chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PARK Sophie	Hémato - transfusion
PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-	Anesthésiologie réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD Jacques	Urologie
REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TAMISIER Renaud	Physiologie
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Liste des Maitres de Conférences d'Université – Praticiens hospitaliers.

BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
BOISSET Sandrine	Agents infectieux
BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
BOUZAT Pierre	Réanimation
BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
LONG Jean-Alexandre	Urologie
MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
MCLEER Anne	Cytologie et histologie
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
SATRE Véronique	Génétique
SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire

REMERCIEMENTS

Au Pr Thierry Debillon,

Pour votre soutien, votre disponibilité et vos conseils avisés durant tout mon internat. Pour avoir accepté de présider ce jury.

Au Pr Dominique Plantaz,

Pour votre bienveillance et votre accueil dans votre service d'Oncohématologie.

Au Pr Olivier Epaulard,

Pour avoir accepté de juger mon travail aujourd'hui.

Au Dr Cécile Bost-Bru,

Pour m'avoir insufflé l'idée de ce sujet, et avoir accepté de me guider dans mon travail. Pour m'avoir accueilli avec bienveillance dans son service de Pédiatrie, où j'ai tant appris.

Au Dr Recule, et aux médecins du laboratoire de bactériologie du CHU de Grenoble,

Pour m'avoir fourni les données me permettant de mener à bien ce projet, et avoir répondu à mes questions avec gentillesse.

Et plus personnellement,

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue et accompagnée pendant le long processus d'apprentissage du métier de médecin.

A benoit,

Pour être là, tout simplement.

A Pierre,

Pour ses conseils précieux, pour m'avoir aidé à éclaircir le monde obscur des statistiques, pour son soutien et son amitié.

A Elodie, Claire, Mélissa, Justine, Jeanne, Amandine...

et tous mes anciens co-internes avec qui j'ai pris énormément de plaisir à travailler.

A tous mes amis,

de médecine et d'ailleurs, qui ont été présents pendant toutes ces années.

TABLE DES MATIERES

Liste des Universitaires	2
Remerciements	5
Table des matières	7
Abréviations	8
1. Introduction	9
2. Matériel et Méthodes	11
2.1 Type d'étude	11
2.2 Population étudiée	11
2.3 Définitions	11
2.4 Recueil des données	13
2.5 Données microbiologiques	14
2.6 Recueil des données et méthode statistique	15
3. Résultats	16
3.1 Résultats : Epidémiologie descriptive	17
3.1.1 Etude de la population globale	17
3.1.2 Etude de la population par type d'infection	22
3.2 Résultats : Epidémiologie analytique	37
3.2.1 Etude des facteurs de risque d'infection	38
3.2.2 Etude des facteurs de gravité :	42
4. Discussion	46
4.1 Epidémiologie des infections à <i>E. coli</i> BLSE chez l'enfant	46
4.2 Facteurs de risque	49
4.3 Facteurs de gravité	54
4.4 Evolution de la sensibilité aux antibiotiques et prise en charge	55
4.5 Evolution	58
4.6 Limites de l'étude	59
5. Conclusion	61
6. Bibliographie	62
7. Annexe 1	65
8. Annexe 2 : Protocole PNA CHU de Grenoble	67
9. Annexe 3 : Protocole RENAU pédiatrique	70

ABREVIATIONS

AVP : Accident de la Voie Publique
BLSE : Bêta Lactamase à Spectre Etendu
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération
CBT : Cyto-Bactériologie Trachéale
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CRP : Protéine C Réactive
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines
GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
HAS : Haute Autorité de Santé
IMF : Infection Materno-Fœtale
IUB : Infection Urinaire Basse
IV : Intra Veineux
LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique
MIN : Mort Inattendue du nourrisson
PCT : Procalcitonine
PNA : Pyélonéphrite Aigue
PV : Prélèvement Vaginal
RENAU : Réseau Nord Alpin des Urgences
RVU : Reflux Vésico-Urétéral
SA : Semaines d'Aménorrhée
SAD : Sonde à Demeure
SFU : Signes Fonctionnels Urinaires
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
UFC : Unité Formant Colonie
VBI : Voie Basse Instrumentale
VBNI : Voie Basse Non Instrumentale
VS : Versus

1. INTRODUCTION

Parmi les bactéries à gram négatif, *Escherichia coli* (*E. coli*) est une cause fréquente d'infection nosocomiale et communautaire, notamment chez l'enfant. Il représente 67.5% de l'ensemble des germes dans les infections urinaires de l'enfant [1], et est le germe le plus fréquemment en cause dans les infections néonatales, avec le *Streptococcus agalactiae* [2].

Le taux de résistance aux antibiotiques est en augmentation constante dans le monde. Un nouvel enjeu est posé par l'émergence des *E. coli* porteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Les bêta-lactamases sont des enzymes bactériennes permettant d'inactiver les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines par hydrolyse. Ces germes sont résistants à la majorité des antibiotiques utilisés en première intention, notamment aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) [3].

La surconsommation d'antibiotiques est impliquée dans l'émergence de ces germes multi résistants. La prescription de routine des céphalosporines orales est en partie responsable du développement croissant des *E. coli* BLSE [4].

L'extension de ces infections à germes multi résistants pose un problème de diagnostic et de prise en charge. Les études réalisées chez l'adulte sont nombreuses. Chez les patients présentant un sepsis à *E. coli* producteur de BLSE, traités de manière empirique par céphalosporine, le taux de mortalité est supérieur aux patients traités par fluoroquinolones ou carbapénèmes [5], antibiotiques habituellement employés en seconde intention.

Les données épidémiologiques concernant les infections à *E. coli* BLSE chez l'enfant sont peu nombreuses. Hors, toute la difficulté repose sur l'identification des patients présentant ce type d'infection. Les résultats des cultures bactériennes sont obtenus après 48 heures, et permettent une adaptation de l'antibiothérapie, mais de manière tardive.

Nous avons mené une étude rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble, dont l'objectif principal était d'effectuer l'étude épidémiologique descriptive des infections à *E. coli* BLSE chez l'enfant de moins de 15 ans. Cette étude comporte une description de la population globale puis une étude plus spécifique des infections urinaires, des infections néonatales et des infections graves.

Les objectifs secondaires étaient d'effectuer l'état des lieux des résistances afin de préciser l'écologie locale au CHU de Grenoble, et de rechercher des facteurs de risque et de gravité des infections à *E. coli* BLSE chez l'enfant.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle, d'épidémiologie descriptive, réalisée de manière rétrospective et mono centrique au CHU de Grenoble.

2.2 POPULATION ETUDIEE

La population étudiée est l'ensemble des enfants de moins de 15 ans ayant consulté aux urgences ou ayant été hospitalisé en service de pédiatrie au CHU de Grenoble, chez qui au moins un prélèvement bactériologique était positif à *E. coli* BLSE entre le 15 juin 2009 et le 31 décembre 2013. En cas de positivité de plusieurs prélèvements sur la période de l'étude, seul le 1^{er} prélèvement a été retenu pour le recueil des données.

2.3 DEFINITIONS

Le diagnostic d'**infection** a été retenu pour les enfants ayant eu un ou plusieurs prélèvements positifs à *E. coli* BLSE, associé à des signes cliniques et/ou un syndrome inflammatoire biologique en faveur d'une infection.

Le diagnostic de **colonisation** a été retenu pour les enfants ayant eu un ou plusieurs prélèvements positifs, mais chez qui les critères cliniques et biologiques d'infection étaient négatifs.

Le diagnostic d'**infection néonatale** a été retenu pour les infections survenues chez un nouveau-né de moins de 28 jours. Le diagnostic d'**infection materno-fœtale (IMF)** a été retenu pour les infections néonatales primitives avec au moins un prélèvement central positif. Le diagnostic de **suspicion d'IMF** a été retenu pour les nouveaux nés chez qui une IMF a

été suspectée sur critères cliniques et/ou facteurs de risque mais réfutée devant la négativité des marqueurs biologiques et l'évolution clinique spontanément favorable.

Le diagnostic d'**infection urinaire** a été retenu pour les enfants ayant présenté une cystite ou une pyélonéphrite aiguë (PNA). Le diagnostic de **PNA** a été retenu pour les enfants présentant une fièvre (température > 38°C) associée à une pyurie (leucocyturie > 10⁴ UFC/ml), et à un ECBU (examen cytobactériologique des urines) positif à *E. coli* BLSE, avec un taux > 10⁴ UFC/ml pour un recueil par sondage, et > 10⁵ UFC/ml pour un recueil par collecteur à urines.

Le diagnostic de **cystite aiguë** a été retenu pour les enfants présentant des signes fonctionnels urinaires (hématurie et/ou brûlures mictionnelles et/ou pollakiurie) sans fièvre, avec un ECBU positif à *E. coli* BLSE, avec un taux > 10⁴ UFC/ml pour un recueil par sondage, et > 10⁵ UFC/ml pour un recueil par collecteur à urines.

L'**infection nosocomiale** a été retenue selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) [6] chez tous les enfants chez qui l'infection s'est déclarée au cours ou au décours d'une prise en charge, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge, ou a été déclarée après au minimum 48 heures d'hospitalisation.

Le diagnostic d'**infection grave** a été retenu pour les enfants ayant présenté un tableau clinique de sepsis à *E. coli* BLSE avec au moins un prélèvement central positif.

2.4 RECUEIL DES DONNEES

La liste de l'ensemble des prélèvements positifs à *E. coli* BLSE chez les enfants de moins de 15 ans a été fournie par le laboratoire de bactériologie. Les données cliniques, bactériologiques et de prise en charge ont été recueillies de manière rétrospective par analyse des dossiers médicaux informatisés ou papier. Le nombre total d'enfants ayant présenté une PNA a été recueilli via le PMSI, qui a été interrogé sur le code CIM10: Néphrite Interstitielle Aiguë, dans le service des urgences pédiatriques du CHU de Grenoble, à partir du 15 juin 2009 jusqu'au 31 décembre 2013.

Pour l'ensemble des enfants, le recueil des données a porté sur :

- Le diagnostic
- Les caractéristiques démographiques des enfants : âge, sexe
- Les antécédents : infection ou colonisation à *E. coli* BLSE antérieure, antibiothérapie dans le mois précédent, antibioprophylaxie au long cours, hospitalisation dans les 3 mois précédents, immunodépression, pathologie chronique sous-jacente.
- Les caractéristiques biologiques si un bilan biologique avait été réalisé : leucocytes, protéine C réactive (CRP), procalcitonine (PCT) si faite, résultats d'hémoculture
- Le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection
- Les résultats bactériologiques : type de prélèvement et nombre de prélèvement positif pour chaque enfant, antibiogramme
- Les données de prise en charge : antibiothérapie initiale, adaptation, durée de traitement, récurrence d'infection à germe porteur de BLSE

Pour les enfants dont le diagnostic d'infection urinaire a été retenu, le recueil complémentaire de données a porté sur :

- Les antécédents : antécédent d'infection urinaire basse (IUB), de PNA, d'anomalie du tractus urinaire, de vessie neurologique, de geste endo-urétral dans le mois précédent
- Les caractéristiques cliniques : signes fonctionnels urinaires (SFU), douleurs abdominales, frissons, signes de sepsis
- Le résultat des ECBU
- L'évolution : délai d'apyrexie, durée d'hospitalisation, récurrence de PNA

Pour les enfants en période néonatale, le recueil complémentaire de données a porté sur :

- Les antécédents maternels : colonisation à *E. coli* BLSE connue, résultats du prélèvement vaginal, pathologie chronique sous-jacente, immunodépression, antibiothérapie pendant la grossesse ou à l'accouchement, durée de rupture des membranes, hospitalisation pendant la grossesse
- Les antécédents néonataux : type d'accouchement, poids de naissance, terme, type d'allaitement

2.5 DONNEES MICROBIOLOGIQUES

Les antibiogrammes des *E. coli* sont effectués par le laboratoire de bactériologie du CHU, soit en méthode en milieu gélosé, soit en méthode liquide par un automate avec détection des BLSE.

Quelle que soit la technique initiale, si le biologiste a le moindre doute, un antibiogramme en milieu gélosé est effectué, par la technique des « disques rapprochés ».

2.6 RECUEIL DES DONNEES ET METHODE STATISTIQUE

L'ensemble des données a ensuite fait l'objet d'une saisie informatique sur Excel. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel IBM SPSS statistiques version 21.

Les moyennes sont données avec leur écart-type.

Pour les variables qualitatives, nous avons réalisé un test Khi-deux de Pearson lorsque l'échantillon le permet ou à défaut un test de Fisher exact lorsque les effectifs de sous population sont inférieurs à 5. Pour les variables quantitatives, nous avons effectué un test non paramétrique de Mann-Whitney, en raison du petit nombre de variables.

L'analyse statistique a été faite per protocole (en excluant les données manquantes) pour les différentes variables, car le remplacement des données manquantes ne peut être fait sur un si faibles nombre de variables sans perte de significativité.

3. RESULTATS

Les résultats sont répartis en 2 sous parties :

Le premier paragraphe d'épidémiologie descriptive est composé tout d'abord de la description de la population globale, puis de l'étude de la population par type d'infection avec une étude des infections urinaires, des infections néonatales puis des infections graves.

Le second paragraphe contient l'étude analytique des facteurs de risque d'infection à *E. coli* BLSE et des facteurs de gravité.

3.1 RESULTATS : EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

3.1.1 Etude de la population globale

116 prélèvements ont été positifs à *E. coli* BLSE chez 81 enfants entre le 15 juin 2009 et le 31 décembre 2013. On a dénombré 72 ECBU, 16 coprocultures, 6 liquides gastriques, 5 hémocultures, 5 liquides péritonéaux, 4 prélèvements oculaires, 2 biopsies tissulaires, 2 cyto-bactériologie trachéales (CBT), 1 écouvillonnage rectal, 1 liquide pleural, 1 prélèvement de sinus, 1 prélèvement de plaie de vulve (**figure 1**). Pour ces prélèvements, le diagnostic d'infection a été retenu pour 47 enfants, et de colonisation pour 34 enfants. La **figure 2** représente l'évolution du nombre de prélèvements positifs à *E. coli* BLSE, et du nombre de cas d'infections et de colonisations.

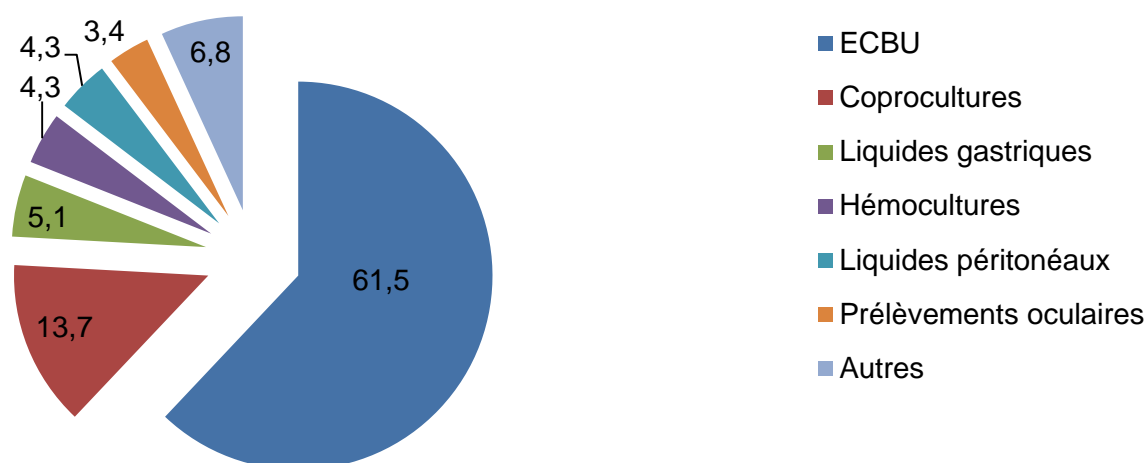


Figure 1 : Répartition en pourcentage des types de prélèvements positifs à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

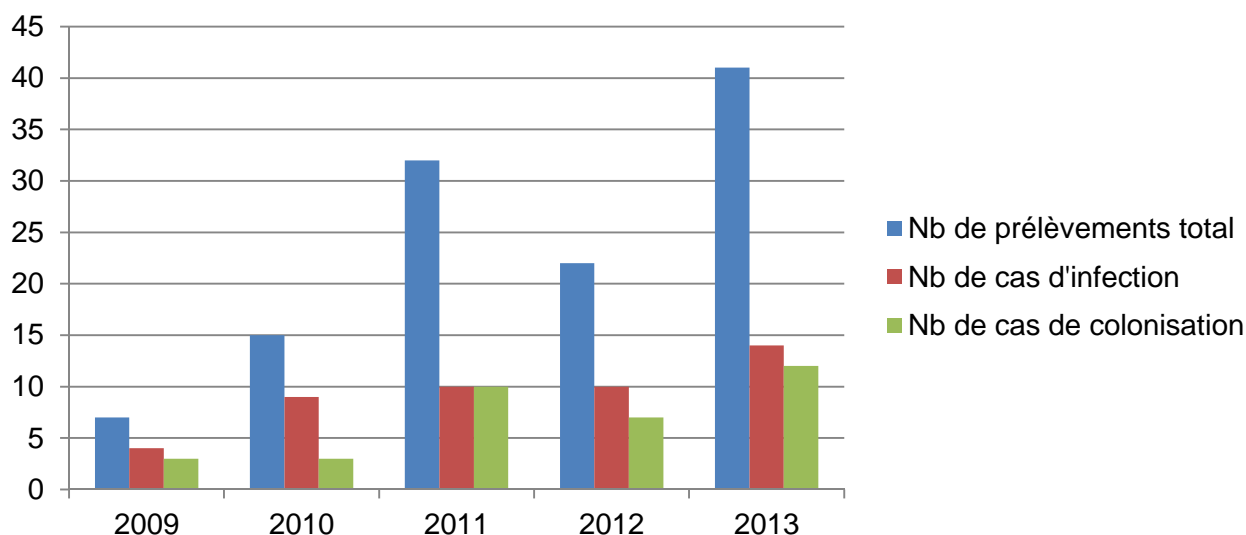


Figure 2 : Evolution du nombre de prélèvements positifs et du nombre de cas d'infection et de colonisation à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

Le nombre moyen de prélèvement positif à *E. coli* BLSE par enfant était de 1.4.

18 enfants (22.2 %) ont eu 2 prélèvements positifs ou plus, dont 12 enfants (14.8 %) avec des prélèvements sur sites multiples, et 4 enfants (4.8 %) avec plusieurs prélèvements du même site positifs.

Les caractéristiques démographiques des enfants ayant eu un prélèvement positif à *E. coli* BLSE sur la période d'étude sont données dans le **tableau 1** et la **figure 3**.

	Age moyen en mois [écart-type]	Sexe ratio (filles/garçons)
Tous prélèvements confondus (n = 81)	38 [44.1]	1.2
Infections (n = 47)	48.6 [47]	1.2
Colonisations (n = 34)	23,5 [35,2]	1.2

Tableau 1 : Age moyen et sexe ratio des enfants ayant eu un prélèvement positif à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

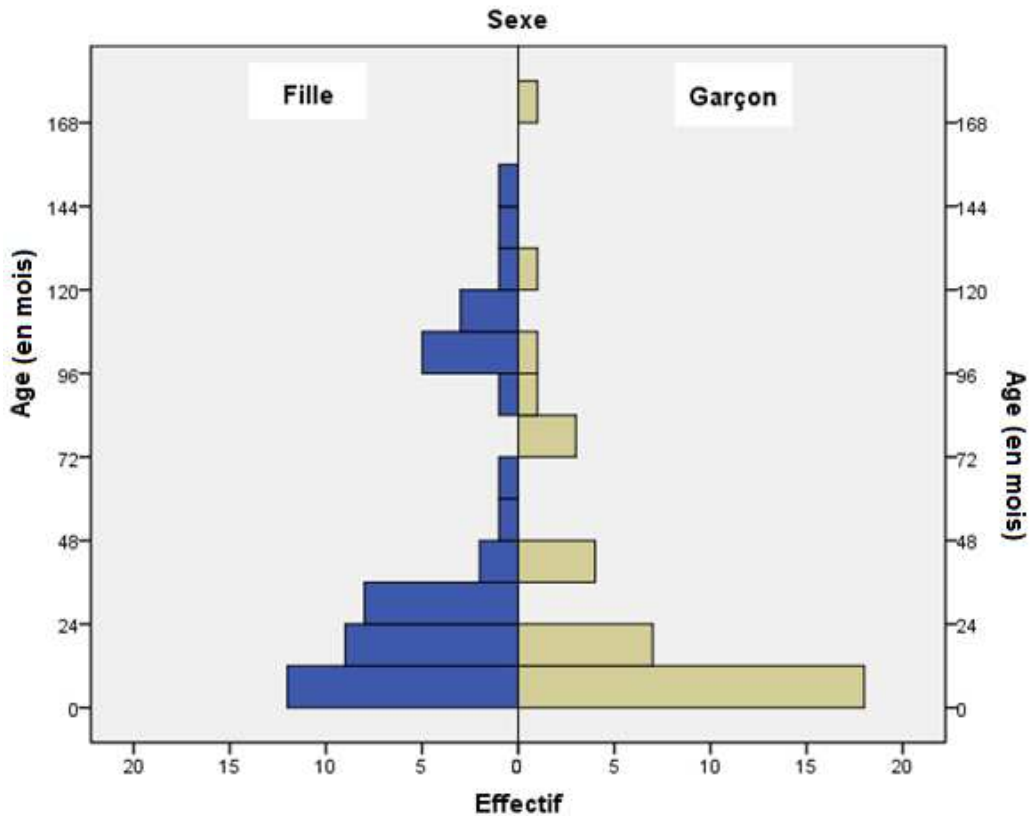


Figure 3 : Diagramme âge-sexe pour la population globale.

On peut constater que la population est hétérogène sur le plan de l'âge. De manière globale, le pic de fréquence se situe chez les enfants de moins de 2 ans. On note un second pic de fréquence chez la fille entre 4 et 5 ans. La population néonatale représente 16% de l'ensemble de la population.

Les antécédents des enfants ayant été infectés ou colonisés à *E. coli* BLSE sur la période de l'étude sont synthétisés dans le **tableau 2**.

	Pourcentage % (nb de cas n)		
	Infections (n = 47)	Colonisations (n = 34)	Tous (n = 81)
Antécédent d'infection à BLSE avant 2009	0	0	0
Antibiothérapie dans le mois précédent dont	38.3 (18)	35.2 (12)	37 (30)
Antibioprophylaxie	17 (8)	11.7 (4)	14.8 (12)
par cotrimoxazole	12.7 (6)	8.8 (3)	11.1 (9)
par bêta-lactamine*	4.2 (2)	2.9 (1)	3.7 (3)
Antibiothérapie	21.2 (10)	23.5 (8)	22.2 (18)
par bêta-lactamine**	19.1 (9)	20.6 (7)	19.3 (16)
Hospitalisation dans les 3 mois précédents	17 (8)	20.6 (7)	18.5 (15)
Immunodépression***	10.6 (5)	17.6 (6)	13.5 (11)
Pathologie chronique sous-jacente****	38.2 (18)	29.4 (10)	34.5 (28)
Colonisation à BLSE connue	4.2 (2)	2.9 (1)	3.7 (3)
Prématurité	8.5 (4)	26.4 (9)	16 (13)

*Antibioprophylaxie par oracilline dans le cadre d'une drépanocytose et de 2 allogreffes de moelle osseuse.

Les données concernant la prise d'autres classes d'antibiotiques sont résumées en **annexe 1, tableau 1

***Parmi les 11 enfants immunodéprimés, on retrouve :

- 4 enfants traités par chimiothérapie pour leucémie aigüe (3 LAL, 1 LAM)
- 3 enfants allogreffés (1 monosomie 7, 1 maladie de Hurler, 1 maladie de Jean Bernard Soulier)
- 1 enfant porteur d'une drépanocytose homozygote
- 2 enfants traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides (1 néphroblastome, 1 rhabdomyosarcome)
- 1 enfant sous immunosuppresseurs au long cours pour une greffe rénale

****La répartition des types de pathologies chroniques sous-jacentes est décrite en **annexe 1, tableau 2**

Tableau 2 : Antécédents des enfants ayant été infectés ou colonisés à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

Une étude des antibiogrammes a été effectuée pour l'ensemble des prélèvements positifs à *E. coli* BLSE. L'évolution des pourcentages de résistance (%) aux antibiotiques est représentée dans le **tableau 3** et la **figure 4**. Parmi la classe des pénèmes, l'imipénème et l'ertapénème ont été testés et aucune résistance n'a été constatée sur la période de l'étude.

Pourcentage de résistance (%)					
	2009	2010	2011	2012	2013
	n = 7	n = 15	n = 31	n = 22	n = 41
Cefoxitine	0	13.3	12.5	4.5	14.6
Amikacine	14.2	26.6	3.1	0	7.3
Gentamycine	0	13.3	18.7	27.2	43.9
Ciprofloxacine	14.2	40	50	18.2	26.8
Cotrimoxazole	71.4	60	78.1	72.7	34.1

Tableau 3 : Evolution des pourcentages de résistance (%) aux antibiotiques sur l'ensemble des prélèvements positifs à *E. coli* BLSE.

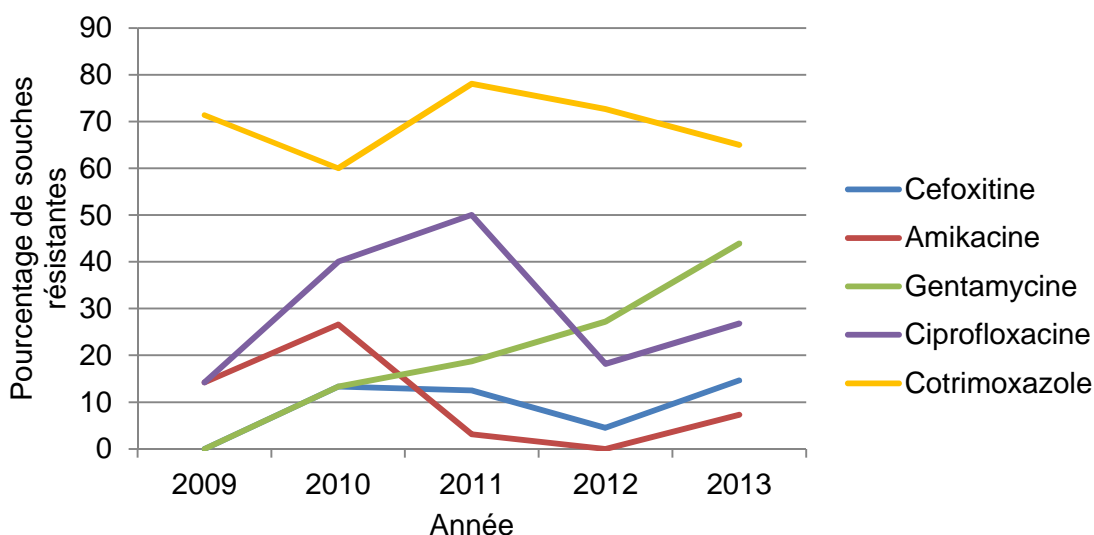


Figure 4: Evolution des pourcentages de résistance (%) aux antibiotiques pour l'ensemble des prélèvements positifs à *E. coli* BLSE

3.1.2 Etude de la population par type d'infection

Au total, chez les 81 enfants de la population globale, on a dénombré 47 cas d'infection à *E. coli* BLSE, dont 33 PNA, 5 cystites aiguës, 4 sepsis, 2 péritonites aiguës, 1 infection de plaie vaginale et 2 IMF. 34 cas de colonisation ont été recensés sur la période de l'étude : 20 colonisations urinaires, 4 colonisations digestives, 4 colonisations de liquides gastriques, 1 colonisation sinusienne (contexte de chirurgie de polype sinusien), 1 colonisation de la dure mère (dans un contexte de biopsie pour autopsie), 4 colonisations oculaires. La **figure 5** montre la répartition des diagnostics d'infection d'une part, et la répartition des types de colonisation d'autre part.

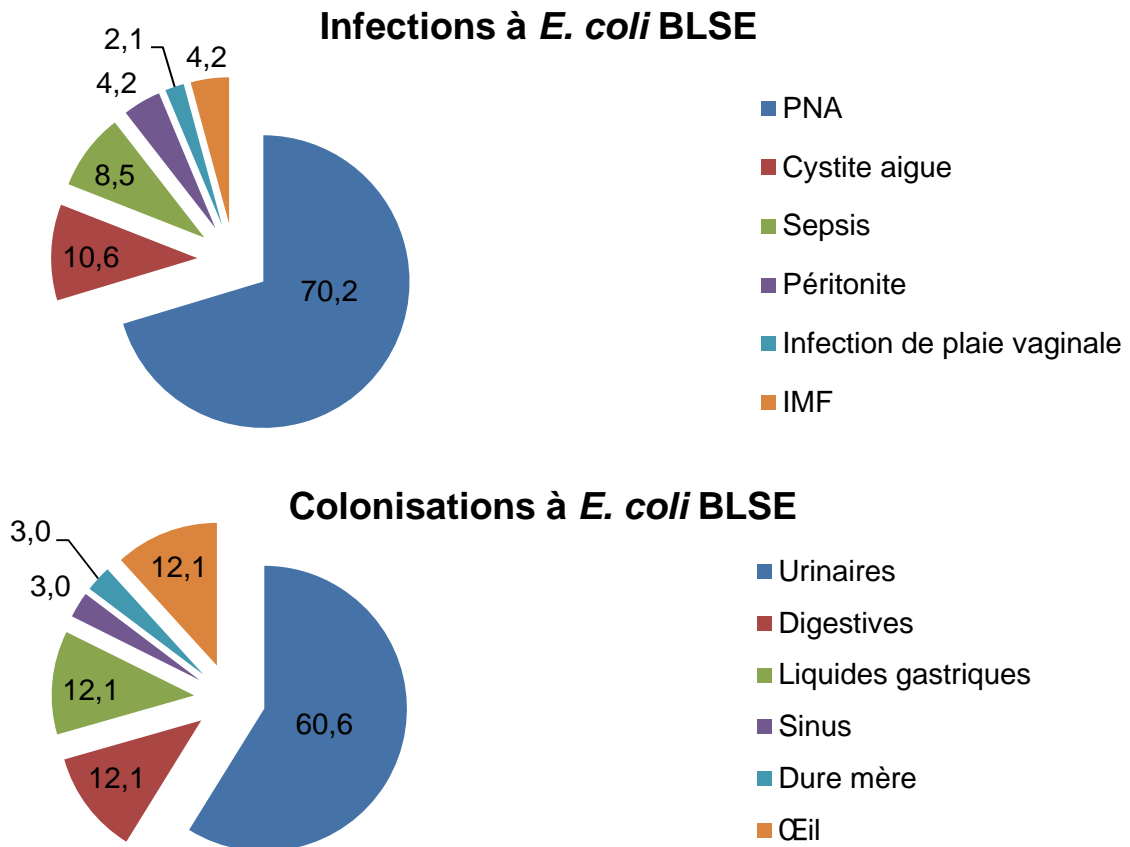


Figure 5 : Répartition en pourcentage des diagnostics d'infections et de colonisations à *E. coli* BLSE.

Le caractère nosocomial de l'infection a été retenu chez 7 enfants sur 47 (**figure 6**).

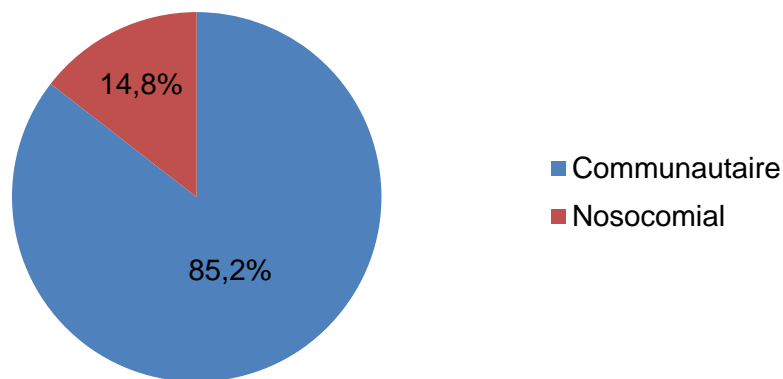


Figure 6 : Répartition du pourcentage des infections communautaires et nosocomiales d'*E. coli* BLSE.

Les infections retenues comme nosocomiales sont :

- 3 PNA dont un enfant hospitalisé en post opératoire d'une chirurgie de valves de l'urètre postérieur, une enfant hospitalisée pour traumatisme grave du bassin avec sonde à demeure (SAD) et un enfant hospitalisé en néonatalogie pour prématurité à 26 SA
- 1 infection de plaie vaginale chez une enfant hospitalisée en réanimation pédiatrique suite à un accident de la voie publique (AVP) avec traumatisme du bassin
- 1 sepsis sur entérocolite chez un nourrisson de 2 mois hospitalisé en néonatalogie pour une atrésie jéjunale opérée dans le cadre d'un syndrome PHACES
- 1 sepsis chez un enfant hospitalisé pour une allogreffe de moelle osseuse dans le cadre d'une myélodysplasie avec monosomie 7
- 1 sepsis chez un enfant en traitement d'induction pour une LAM

Etude des infections urinaires :

Les infections urinaires (PNA et cystites incluses), représentaient près de 80 % du total des infections, et 60% des colonisations (**figure 5**) étaient urinaires.

Durant la période de l'étude, 58 enfants ont eu au moins 1 ECBU positif à *E. coli* BLSE, pour 72 ECBU au total. Seul le 1^{er} ECBU positif a été pris en compte pour le recueil des données. On a dénombré 33 cas de PNA, 5 cas de cystite aiguë, et 20 cas de colonisation urinaire. L'évolution dans le temps du nombre de cas et du pourcentage d'infections urinaires sont représentées dans les **figures 7 et 8**.

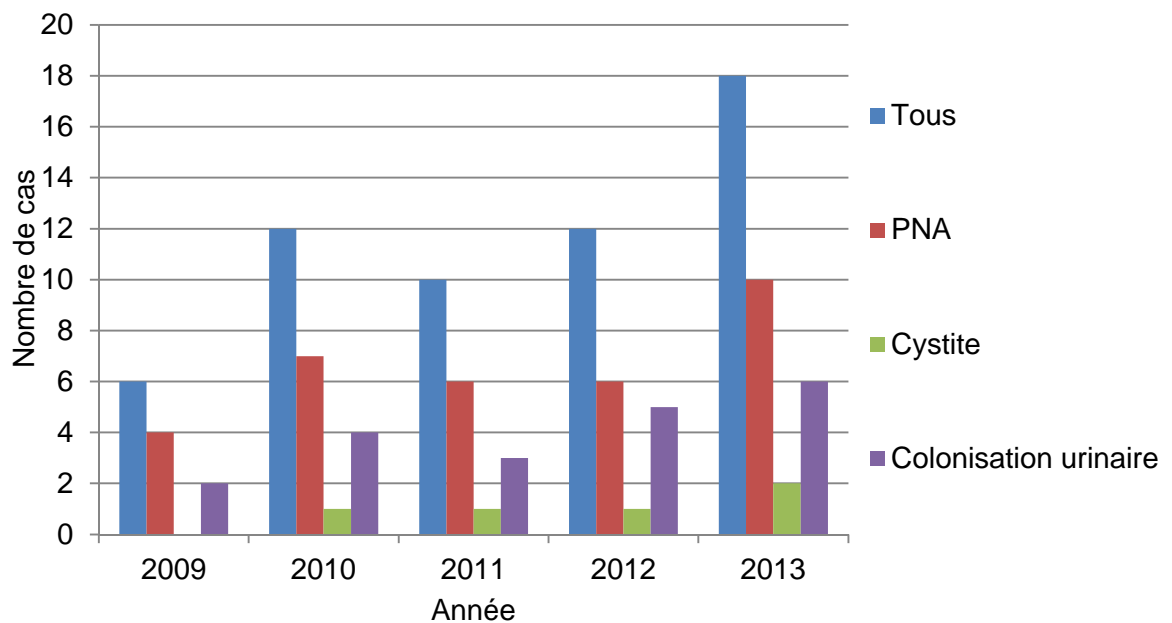


Figure 7 : Evolution du nombre de PNA et de cystites à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

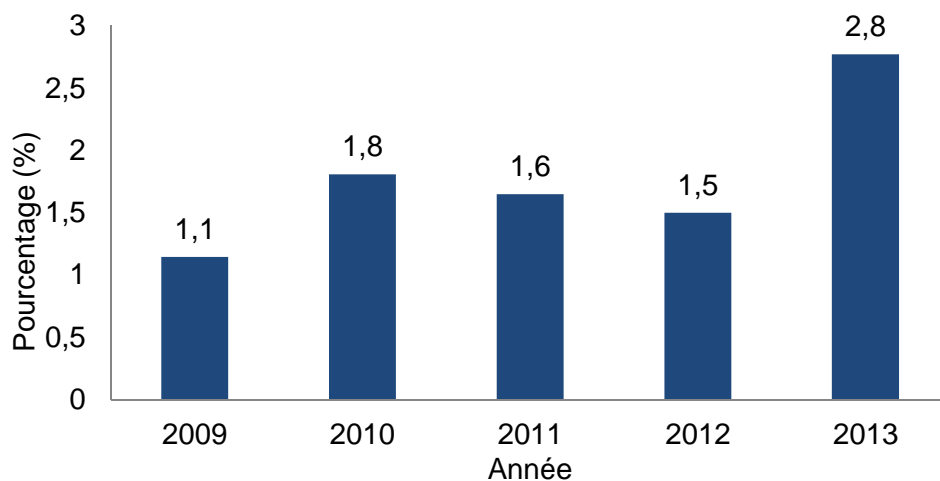


Figure 8 : Evolution du pourcentage de PNA à *E. coli* BLSE par rapport au nombre total de PNA au CHU de Grenoble de 2009 à 2013.

Les caractéristiques démographiques de la population sont résumées dans le **tableau 4**.

	Age moyen en mois [écart-type]	Sexe ratio (filles/garçons)
PNA (n = 33)	36 [41.2]	2
Cystite (n = 5)	81.6 [34.7]	4
Tous (n= 58)	41.3 [40.9]	1.54

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des enfants ayant présenté une infection urinaire à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

Le **tableau 5** résume les principaux antécédents des 38 enfants ayant présenté une infection urinaire à *E. coli* BLSE.

Antécédent	Pourcentage % (nb de cas n)		
	PNA (n = 33)	Cystite aiguë (n = 5)	Total des ECBU (n =58)
IUB	0	40 (2)	6.8 (4)
PNA	51.5 (17)	0	32.7 (19)
Uropathie dont	36.4 (12)	0	22.4 (13)
- RVU	27.3 (9)		17.2 (10)
- malformation	12.1 (4)		6.9 (4)
- vessie neurologique	3 (1)		1.7 (1)
Antibiothérapie dont	42.4 (14)	20 (1)	44.8 (26)
Antibioprophylaxie par cotrimoxazole	21.2 (7)	0	20.7 (12)
Antibiothérapie dans le mois précédent :	21.2 (7)	20 (1)	25.8 (15)
par bêta-lactamine*	18.2 (6)	0	20.7 (12)
Hospitalisation < 1 mois	18.2 (6)	0	18.9 (11)
Immunodépression**	3 (1)	0	10.3 (6)
Geste endo-urétral < 1 mois dont	12.1 (4)	0	6.8 (4)
- Cystographie	3 (1)		1.7 (1)
- SAD	9 (3)		5.1 (3)

* Les données concernant la prise d'autres classes d'antibiotiques sont résumées en **annexe 1, tableau 3**

** Chez les enfants ayant présenté une PNA, on retrouve 1 enfant traité par immunosuppresseurs (ciclosporine et imurel) suite à une greffe rénale. Chez les enfants présentant une colonisation, on retrouve 2 enfants allogreffés pour des hémopathies constitutionnelles (maladie de Hurler et maladie de Jean Bernard Soulier), et 3 enfants sous chimiothérapie (2 pour LAL et 1 pour neuroblastome).

Tableau 5 : Antécédents des enfants ayant présenté une infection urinaire à *E. coli* BLSE.

Le **tableau 6** résume les principales caractéristiques cliniques des enfants ayant présenté une infection urinaire à *E. coli* BLSE sur la période étudiée.

	Pourcentage % (Nombre de cas)	
	PNA (n= 33)	Cystite aigue (n = 5)
Fièvre	100 (33)	0 (0)
Frissons	33 (11)	0 (0)
SFU	21 (7)	100 (5)
Choc septique	0.3 (1)	0 (0)
Douleurs abdominales	24 (8)	25 (1)

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des enfants ayant présenté une infection urinaire à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

Le **tableau 7** résume les résultats des 58 ECBU étudiés.

	Pourcentage % (Nombre de cas)		
	PNA (n = 33)	Cystite aigue (n = 5)	Total (n=58)
Pourcentage d'examen direct positif % (nb de cas)	90 (30)	60 (3)	62 (36)
Leucocyturie moyenne (Leucocytes/ml)	6.8 10 ⁵	5.25 10 ⁵	5.85 10 ⁵
Bactériurie moyenne (UFC/ml)	4.4 10 ⁶	2.7 10 ⁶	2.3 10 ⁶

Tableau 7 : Caractéristiques des 38 ECBU étudiés.

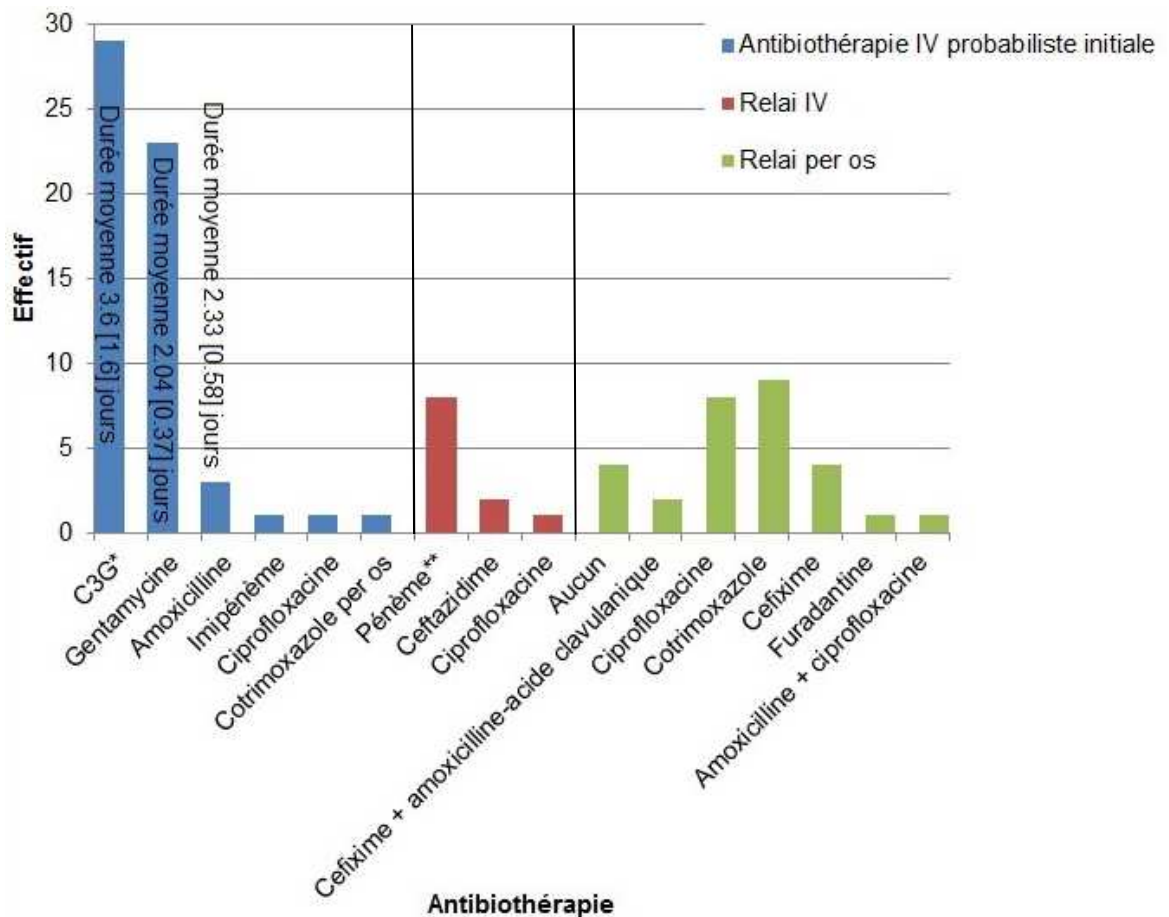
Chez les enfants ayant présenté une PNA, les taux moyen de CRP et de leucocytes sanguins à l'admission en fonction de la durée d'évolution de la fièvre sont donnés dans le **tableau 8**.

	Taux moyen de Leucocytes (G/l)	CRP (mg/l) moyenne
Fièvre < 12 h	13.5 [4.2]	36.8 [29.7]
12h < Fièvre < 48h	18.6 [9.4]	138.7 [96.5]
Fièvre > 48 h	18.3 [7.3]	106.6 [59.4]
Total	16.8 [7.1]	85.8 [75.1]

Tableau 8 : Taux sanguins moyens de leucocytes et CRP moyenne en fonction de la durée d'évolution de la fièvre, chez les enfants ayant présenté une PNA à *E. coli* BLSE.

La PCT a été dosée chez 7 enfants sur 33. La valeur moyenne était de 0.78 [0.85] µg/l.

Les données concernant la prise en charge des PNA ont été résumées dans la **figure 9**. Les données portent sur 31 dossiers, 2 enfants présentant un dossier incomplet ou ayant été transférés dans un autre service hospitalier pour la suite de la prise en charge.



* ceftriaxone ou claforan pour les moins de 1 mois

**1 enfant a reçu du méropénem et 7 enfants de l'imipénem

Figure 9 : Prise en charge des PNA à *E. coli* BLSE. Les moyennes sont données avec leur écart-type.

La durée moyenne totale de l'antibiothérapie par voie parentérale était de 5.4 [3.24] jours, et la durée moyenne totale du traitement de 10.5 [3.9] jours. L'apyrexie était obtenue en moyenne après 1.81 [1.28] jours. Trois enfants ont présenté une fièvre de plus de 72 heures. 71.9 % des enfants étaient apyrétiques à la réception de l'antibiogramme.

Aucun enfant n'a présenté de sepsis sévère ou de complication rénale de type abcès, et aucun transfert en Unité de Surveillance Continue ou de Réanimation n'a été nécessaire après l'instauration du traitement antibiotique.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 4.64 [3.73] jours. 11 enfants sur 33 (33.3%) ont par la suite présenté une récurrence de PNA, aucun à *E. coli* BLSE.

Etude des infections néonatales :

La population néonatale représentait 16% de la population globale, soit 13 enfants.

L'âge moyen était de 0.22 [0.22] mois, et le sexe ratio de 0.33.

Au total, 6 liquides gastriques, 1 écouvillonnage rectal, 4 prélèvements oculaires, 2 coprocultures, 1 hémoculture, 1 prélèvement de liquide péritonéal, 2 CBT et 2 ECBU étaient positifs à *E. coli* BLSE. 1 seul prélèvement était positif chez 9 enfants, 2 chez 1 enfant, 3 chez 1 enfant et 4 chez 2 enfants.

On dénombre :

- **3 cas d'infections néonatales** : 2 IMF (1 enfant avec hémoculture positive et 1 enfant symptomatique dont la mère a présenté une endométrite à *E. coli* BLSE en post partum immédiat) et 1 PNA.
- **10 colonisations** dont 1 IMF probable pour laquelle l'*E. coli* BLSE n'a pas été retenu comme germe responsable de la symptomatologie, 3 suspicions d'IMF et 1 prélèvement réalisé dans le cadre d'une mort inattendue du nourrisson (MIN), isolé, sans que la présence de la bactérie ait été rattachée au décès de l'enfant. Les colonisations étaient digestives pour 5 enfants (liquides gastriques ou prélèvements de selles), oculaires pour 3 enfants, et urinaires pour 2 enfants.

La **figure 10** représente l'évolution du nombre de prélèvements positifs à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013, pour chaque diagnostic associé.

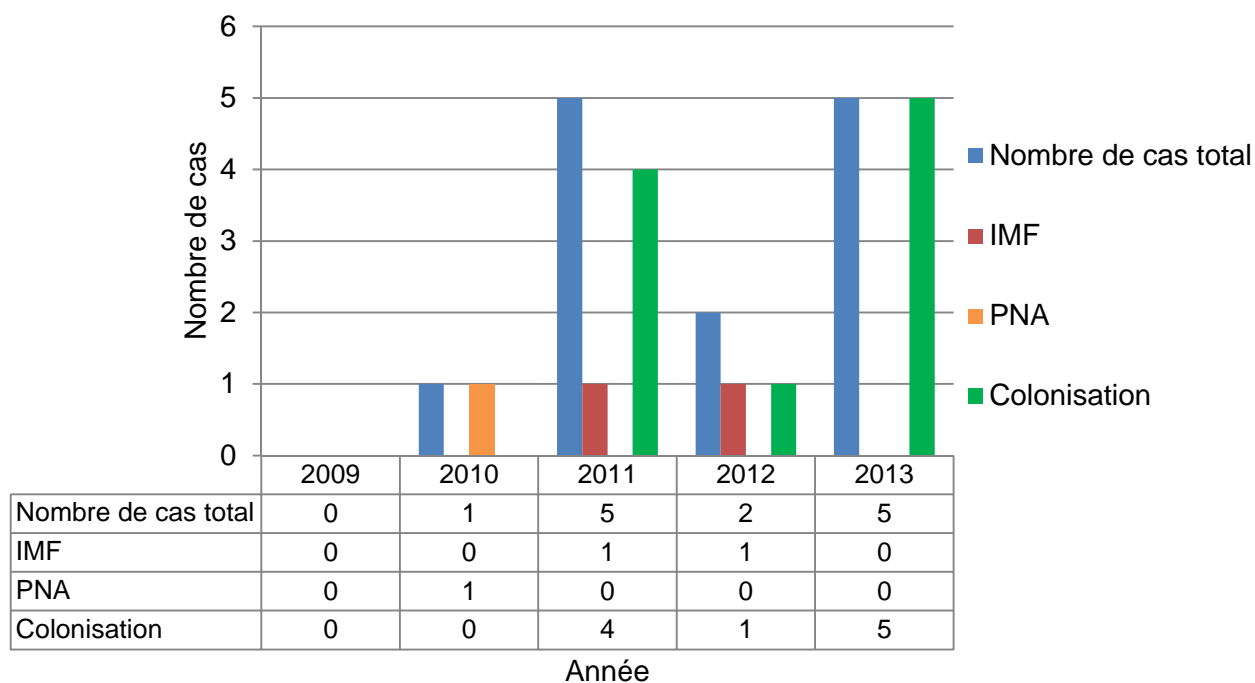


Figure 10 : Evolution du nombre de cas d'infection et de colonisation à *E. coli* BLSE dans la population néonatale, de 2009 à 2013.

Le **tableau 9** résume les principaux antécédents maternels, obstétricaux et néonataux des enfants inclus dans la population néonatale.

	Nombre de cas n		
	Infections (n = 3)	Colonisations (n = 10)	Tous (n=13)
ATCD maternels			
PV positif à <i>E. coli</i> BLSE*	2	1	3
Antibiothérapie maternelle	1	6	7
- Pendant la grossesse**	1	1	2
- Per partum	0	5	5
Hospitalisation pendant la grossesse	2	2	2
Immunodépression maternelle	0	1	1
Colonisation maternelle digestive à <i>E. coli</i> BLSE	1	1	2
Accouchement			
Mode d'accouchement			
- VBNI	2	5	7
- VBI	0	2	2
- Césarienne	1	3	4
Durée moyenne de rupture des membranes (heures)	144 [203]	43.8 [96]	60.5 [113.3]
Nouveau – né			
Terme moyen (SA)	32.3 [4.5]	34.9 [5]	34.1 [4.9]
Poids de naissance moyen (g)	1976.6 [1272.4]	2351.5 [817.6]	2265 [893.5]
Allaitement***			
- Maternel	1	6	7
- Artificiel	0	1	1
- Mixte	0	1	1

*Les résultats de 4 prélèvements vaginaux (4 enfants colonisés) sont inconnus, ceux-ci ayant été réalisés en laboratoire de ville ou dans un autre centre hospitalier. Parmi les 3 enfants dont le PV de la mère était positif à *E. coli* BLSE, 2 étaient issus de la même grossesse gémellaire.

** L'antibiotique utilisé était de l'amoxicilline pour l'ensemble des patientes.

***Inconnu pour 2 nouveaux nés

Tableau 9 : Antécédents maternels, obstétricaux et néonataux des enfants inclus dans la population néonatale. Les moyennes sont données avec leur écart type.

Pour les 3 enfants ayant présenté une infection néonatale :

Sur le plan biologique, le taux plasmatique moyen de leucocytes était de 12.7 [3.8] G/L, et le taux plasmatique moyen de CRP de 26.5 [22.8] mg/l.

Sur le plan thérapeutique, les 2 enfants ayant présenté une IMF ont été traités par amoxicilline et cefotaxime en 1^{ère} intention, en association avec de l'amikacine pour l'un d'entre eux, et à de la nétromycine pour le second dans un contexte de suspicion de perforation digestive. Le 1^{er} enfant a reçu un relai par imipénème pour une durée de 10 jours. Le second a reçu un relai par cefotaxime, ornidazole et netromicine après 48 heures de traitement et avant réception de l'antibiogramme, devant la dégradation clinique et la confirmation de la perforation digestive. Cette antibiothérapie a été poursuivie jusqu'au décès de l'enfant, 24 heures plus tard. A noter que la sœur jumelle de cet enfant était elle aussi colonisée à *E. Coli* BLSE, et a été traitée par imipenem pendant 8 jours suite au décès de son frère, sans qu'elle n'ait présenté de signes cliniques ou biologiques d'infection.

Les données de prise en charge concernant l'enfant ayant présenté une PNA néonatale sont incomplètes, celui-ci ayant été transféré dans un autre centre hospitalier en cours de traitement. L'antibiothérapie initiale était composée de cefotaxime et d'amoxicilline pour cet enfant.

Sur le plan de l'évolution, parmi les 3 enfants infectés, on compte 1 évolution favorable, 1 décès suite à un choc septique sur perforation digestive, et 1 enfant pour lequel les données sont manquantes, celui-ci ayant été transféré dans un autre centre pour prise en charge chirurgicale.

Etude des infections graves

8 enfants (16.6%) ont présenté une infection grave selon les critères définis :

- 4 enfants un sepsis (3 portes d'entrées digestives, 1 porte d'entrée pulmonaire)
- 2 enfants une péritonite
- 2 enfants une IMF

L'âge moyen était de 51.4 [62.3] mois, et le sexe ratio (filles/garçons) de 0.33.

L'évolution dans le temps du nombre de cas d'infections graves est représenté dans la **figure 11**.

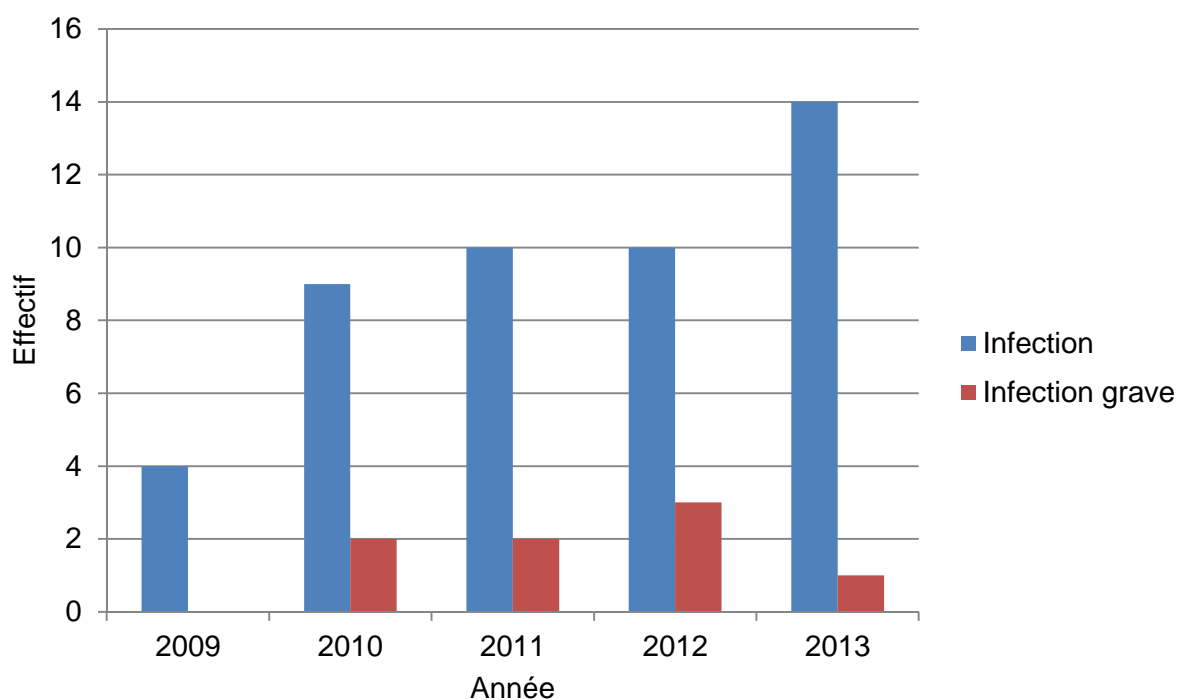


Figure 11 : Evolution du nombre d'infections totales et graves à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

Le **tableau 10** résume les principaux antécédents des 8 enfants ayant présenté une infection grave à *E. coli* BLSE.

	Pourcentage % (nb de cas n)	
	Infections graves (n = 8)	Infections (n = 47)
Infection antérieure à BLSE	0	0
Antibiothérapie dans le mois précédent dont	37.5 (3)	38.3 (18)
Antibioprophylaxie	25 (2)	17 (8)
par cotrimoxazole	0	12.7 (6)
par bêta-lactamine	25 (2)	4.2 (2)
Antibiothérapie	12.5 (1)	21.2 (10)
par bêta-lactamine	12.5 (1)	19.1 (9)
Hospitalisation dans les 3 mois précédents	25 (2)	17 (8)
Immunodépression	50 (4) *	10.6 (5)
Pathologie chronique sous-jacente	62.5 (5) **	38.2 (18)
Colonisation à BLSE Connue	25 (2)	4.2 (2)
Prématurité	25 (2)	8.5 (4)

* Parmi les enfants immunodéprimés, on retrouve : 2 enfants traités par chimiothérapie dans le cadre de leucémie aigüe, 1 enfant allogreffé dans le cadre d'une monosomie 7, et 1 enfant présentant une asplénie fonctionnelle dans le cadre d'une drépanocytose.

** Type de pathologie chronique : 2 leucémies aiguës, 1 syndrome PHACES, 1 monosomie 7 allogreffée, 1 drépanocytose.

Tableau 10 : Antécédents des enfants ayant présenté une infection grave à *E. coli* BLSE de 2009 à 2013.

Les données concernant la prise en charge des infections graves ont été résumées dans la **figure 12**. La durée moyenne d'antibiothérapie IV était de 17.6 [13.3] jours, et totale de 20.6 [13.2] jours.

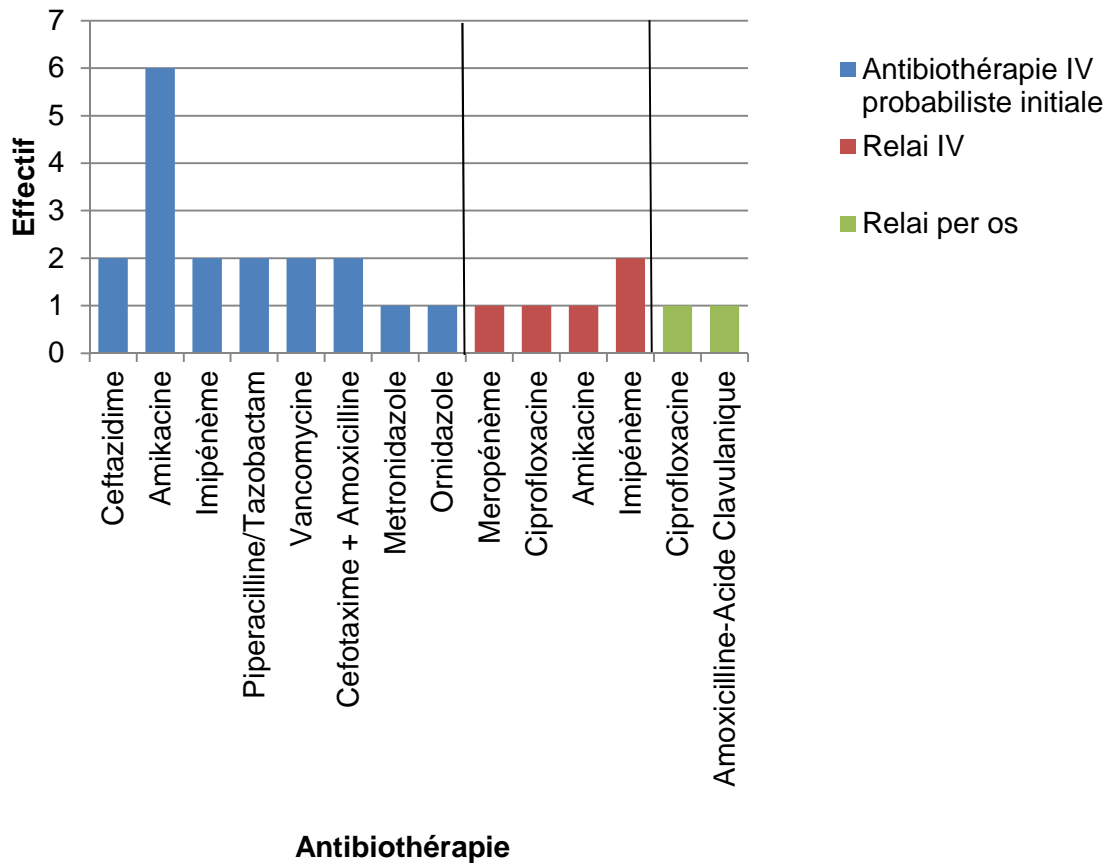


Figure 12 : Prise en charge des infections graves à *E. coli* BLSE.

L'évolution a été favorable dans 62.5% des cas avec une guérison sans récurrence. L'évolution a été défavorable dans 37.5% des cas : 2 enfants sont décédés et 1 enfant a présenté une récurrence de sa pleuro-pneumopathie initiale ayant nécessité une reprise chirurgicale pour drainage et une reprise de l'antibiothérapie.

2 enfants ont présenté un portage digestif d'*E. coli* BLSE dans les suites.

3.2 RESULTATS : EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

Après avoir réalisée l'étude épidémiologique de la population globale, de la population néonatale et des infections urinaires et graves, nous nous sommes intéressés à la recherche de facteurs de risques de développer une infection chez l'enfant en comparant la population des enfants colonisés à la population d'enfants infectés.

Dans un second temps nous avons recherché quels facteurs pouvaient être des facteurs de gravité chez les enfants infectés.

3.2.1 Etude des facteurs de risque d'infection

La première étape de l'analyse a consisté à rechercher des facteurs de risque de développer une infection, en comparant le groupe d'enfants colonisés (n = 34) au groupe d'enfants infectés (n= 47).

Différents facteurs quantitatifs et qualitatifs ont été analysés :

- Parmi les caractéristiques bactériologiques : La porte d'entrée, le nombre de prélèvements positifs, nombre de sites avec prélèvements positifs chez un même enfant
- Parmi les antécédents des enfants : l'âge, le sexe, l'antibiothérapie dans le dernier mois, la prise d'antibioprophylaxie, l'antécédent d'hospitalisation dans les 3 derniers mois, d'immunodépression, de pathologie chronique sous-jacente et de prématurité
- Parmi les caractéristiques biologiques : le taux sanguin de CRP, de leucocytes et de PCT

Le **tableau 11** résume les statistiques descriptives des variables quantitatives pour l'ensemble de la population, et les **tableaux 12 et 13** résument l'étude analytique des variables quantitatives et qualitatives.

	n	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	Centiles		
						25ème	50ème (médiane)	75ème
Nombre de prélèvements positifs	81	1,4	0,95	1	7	1	1	2
Nombre de sites avec prélèvement positifs	81	1,2	0,47	1	3	1	1	1
Age (mois)	81	38	44,1	0	176,9	3,7	20,5	64,9
Taux sanguin de CRP (mg/L)	55	63,5	67,5	3	322	10	39	103
Taux sanguin de Leucocytes (G/L)	53	14,1	7,3	0,1	39,9	9,4	13,9	17,5
Taux sanguin de PCT (µg/L)	18	3,7	8,7	0,06	36,1	0,1	0,6	2,6

Tableau 11 : Statistiques descriptives des variables quantitatives pour l'ensemble de la population

	Diagnostic	n	Moyenne [écart-type]	p (Signification asymptotique bilatérale)
Nombre de prélèvements positifs	Colonisation	34	1,45 [1,18]	0,518
	Infection	47	1,4 [0,73]	
Nombre de sites avec prélèvement positif	Colonisation	34	1,18 [0,45]	0,963
	Infection	47	1,19 [0,49]	
Age (mois)	Colonisation	34	30,4 [36,8]	0,005
	Infection	47	48,9 [47,8]	
Taux sanguin de CRP (mg/l)	Colonisation	11	17,4 [34]	0
	Infection	44	75[68]	
Taux sanguin de Leucocytes (G/l)	Colonisation	9	12,2 [6]	0,4
	Infection	44	14,5 [7,4]	
Taux sanguin de PCT (µg/l)	Colonisation	4	1,4 [1,7]	0,873
	Infection	14	4,3 [9,7]	

Tableau 12 : Etude analytique des variables quantitatives.

Facteur étudié		Effectif			p (Signification asymptotique bilatérale)
		Colonisations	Infections	Total*	
Porte d'entrée**	Urinaire	18	38	56	0,018
	Digestive	11	7	18	0,048
Sexe	Fille	19	26	45	0,762
	Garçon	14	22	36	
Antibiothérapie dans le dernier mois	Oui	8	10	18	0,717
	Non	25	38	43	
Antibioprophylaxie	Oui	4	8	12	0,606
	Non	28	40	68	
Hospitalisation dans les 3 derniers mois	Oui	7	8	15	0,559
	Non	25	40	65	
Antécédents d'immunodépression	Oui	4	5	9	1
	Non	28	43	71	
Antécédent de pathologie chronique sous-jacente	Oui	10	18	28	
	Non	22	30	52	0,840
Antécédent de prématurité	Oui	9	4	13	0,029
	Non	23	44	67	

*Certaines données sont manquantes pour 1 enfant

Seules les portes d'entrées urinaires et digestives ont été étudiées comme facteur de risque, car l'effectif d'enfants pour les autres portes d'entrées n'étaient pas suffisamment importants (Annexe 1, tableau 4**)

Tableau 13 : Etude analytique des facteurs de risque d'infection à *E. coli* BLSE pour les données qualitatives.

Parmi les variables quantitatives étudiées, l'âge élevé et le taux sanguin de CRP élevé (**tableau 12**) sont significativement plus élevés dans la population des enfants infectés.

Parmi les variables qualitatives étudiées (**tableau 13**), la porte d'entrée urinaire est statistiquement significativement associée au risque de développer une infection, alors que la porte d'entrée digestive n'est pas retenue comme facteur de risque. Parmi les antécédents étudiés, seul l'antécédent de prématurité est significativement associé au risque d'infection.

Les facteurs non statistiquement significatifs entre les deux groupes sont le sexe, l'antibiothérapie dans le dernier mois, l'antibioprophylaxie, l'antécédent d'hospitalisation dans les 3 derniers mois, l'antécédent d'immunodépression, l'antécédent de pathologie chronique sous-jacente.

3.2.2 Etude des facteurs de gravité :

Dans un second temps, nous avons recherché des facteurs de gravité des infections à *E. coli* BLSE, en comparant la population d'enfants ayant présenté une infection non grave (n = 40) aux enfants ayant présenté une infection grave (n = 8).

Différents facteurs quantitatifs et qualitatifs ont été analysés :

- Parmi les caractéristiques bactériologiques : La porte d'entrée, le nombre de prélèvements positifs, nombre de sites avec prélèvements positifs chez un même enfant, le mode d'acquisition du germe
- Parmi les antécédents des enfants : l'âge, le sexe, l'antibiothérapie dans le dernier mois, la prise d'antibioprophylaxie, l'antécédent d'hospitalisation dans les 3 derniers mois, d'immunodépression, de pathologie chronique sous-jacente et de prématurité
- Parmi les caractéristiques biologiques : le taux sanguin de CRP, de leucocytes et de PCT

Le **tableau 14** résume les statistiques descriptives des variables quantitatives pour l'ensemble des enfants infectés, et les **tableaux 15 et 16** résument l'étude analytique des variables quantitatives et qualitatives.

	n	Moyenne	Ecart -type	Minimum	Maximum	Centiles		
						25ème	50ème (médiane)	75ème
Nombre de prélèvements positifs	81	1,42	0,95	1	7	1,00	1,00	2,00
Nombre de sites avec prélèvement positif	81	1,19	0,47	1	3	1,00	1,00	1,00
Age (en mois)	81	38,05	44,07	0	176,9	3,67	20,5	64,9
CRP (mg/l)	55	63,5	67,5	3	322	10	39	103
Leucocytes (G/l)	53	14,1	7,3	0,10	39,9	9,45	13,9	17,5
PCT (µg/l)	18	3,7	8,7	0,06	36,1	0,14	0,6	2,6

Tableau 14 : Statistiques descriptives des variables quantitatives pour l'ensemble des enfants infectés.

	Type d'infection	n	Moyenne [écart-type]	p (Signification asymptotique bilatérale)
Nombre de prélèvements positifs	Non grave	40	1,31 [0,86]	0,001
	Grave	8	2,4 [1,11]	
Nombre de sites avec prélèvement positif	Non grave	40	1,09 [0,33]	0
	Grave	8	2 [0,7]	
Age (mois)	Non grave	40	36,6 [41,6]	0,658
	Grave	8	51,4 [62,3]	
Taux sanguin de CRP (mg/l)	Non grave	36	67 [71]	0,235
	Grave	8	42,7 [24,1]	
Taux sanguin de Leucocytes (G/l)	Non grave	36	15,1 [6,9]	0,015
	Grave	8	8,6 [6,3]	
Taux sanguin de PCT (µg/l)	Non grave	9	1,2 [1,3]	0,549
	Grave	5	10 [14]	

Tableau 15 : Etude analytique des variables quantitatives.

Facteur étudié		Effectif		Total	p (Signification asymptotique bilatérale)
		Infections graves	Infections non graves		
Porte d'entrée digestive*	Oui	7	0	7	0
	Non	1	40	41	
Mode d'acquisition du germe	Nosocomiale	3	36	39	0,08
	Communautaire	5	4	9	
Sexe	Fille	2	24	26	0,119
	Garçon	6	16	22	
Antibiothérapie dans le dernier mois	Oui	1	9	10	1
	Non	7	31	38	
Antibioprophylaxie	Oui	2	6	8	0,605
	Non	6	34	40	
Hospitalisation dans les 3 derniers mois	Oui	2	6	8	0,605
	Non	6	34	40	
Antécédents d'immunodépression	Oui	4	1	5	0,002
	Non	4	39	43	

* Seule la porte d'entrée digestive a pu faire l'objet d'analyses statistiques, devant le manque d'effectif pour les autres types de porte d'entrée (**Annexe 1, tableau 5**)

Tableau 16 : Etude analytique des facteurs de gravité d'infection à *E. coli* BLSE pour les données qualitatives.

Parmi les facteurs étudiés, les facteurs associés de manière significative au risque d'infection grave sont : un nombre de prélèvements positifs à *E. coli* BLSE élevé, un nombre de sites différents avec prélèvements positifs élevé chez un même enfant, une porte d'entrée digestive, l'antécédent d'immunodépression et l'absence d'hyperleucocytose.

Aucun enfant n'ayant présenté une infection à porte d'entrée urinaire n'a présenté d'infection grave.

L'âge, le taux sanguin de CRP et de PCT, l'acquisition nosocomiale ou communautaire du germe, le sexe, la prise d'antibiothérapie dans le mois précédent, la prise d'antibioprophylaxie et l'antécédent d'hospitalisation dans les 3 mois précédents ne sont pas identifiés comme facteurs de gravité dans cette série.

4. DISCUSSION

4.1 EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS A *E. COLI* BLSE CHEZ L'ENFANT

Les infections à *E. coli* BLSE restent rares chez l'enfant de moins de 15 ans. Au CHU de Grenoble, on a dénombré 47 cas d'infection entre le 15 juin 2009 et le 31 décembre 2013, et 34 cas de colonisation. Cependant, on constate que les chiffres sont en augmentation constante, passant de 4 cas d'infection en 2009, à 14 en 2013, avec en parallèle une augmentation du nombre de colonisations. Actuellement, la proportion de souches d'*E. coli* productrices de BLSE est en augmentation constante dans le monde. Les données de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) datant de 2012 montrent que 10% des souches d'*E. coli* en France sont productrices de BLSE (**Figure 13**). En Europe, la proportion de souches d'*E. coli* producteurs de BLSE responsables d'infections invasives a atteint son niveau de plus élevé en 2013 avec environ 10,5% des souches, et s'est stabilisée en 2014 à 10,1% [7]. Ces chiffres concernent l'ensemble des souches, enfants et adultes compris. Les dernières données du laboratoire de bactériologie sur le CHU de Grenoble sont comparables, avec une proportion d'*E. coli* BLSE sur l'ensemble des prélèvements réalisés de 5,2% en 2009, et une augmentation progressive jusqu'à 11,4% en 2014 (Présentation orale à la Commission des Anti-Infectieux, juin 2015, données non publiées).

Deux grandes populations prédominent chez l'enfant : les enfants présentant une infection urinaire et la population néonatale.

80% des infections à *E. coli* BLSE dans notre population sont des infections urinaires, PNA et cystites incluses, pourcentage en accord avec les publications récentes en pédiatrie [8]. On dénombre 4 cas de PNA en 2009 contre 12 en 2013, et une proportion de PNA à *E.*

coli BLSE qui progresse de 1,1% et 2,8% de l'ensemble PNA tous germes confondus, ce qui constitue une part minoritaire de ce type d'infection. L'incidence des infections urinaires à germe porteur de BLSE en Israël a doublé en 10 ans, passant de 2 à 3,8% de 2003 à 2013 [9]. Une étude libanaise récente portant sur une large population pédiatrique (675 cas d'infections), retrouve une proportion d'infection urinaire liée à un germe producteur de BLSE (*E. coli* ou *K. pneumoniae*) élevée à 25 % en 2011 [10]. Ces chiffres sont très supérieurs à nos données, suggérant une très forte disparité internationale, probablement liée au niveau de contrôle de la prescription d'antibiotique, très variable d'un pays à l'autre. Sur le plan national, des études plus larges multicentriques seraient nécessaires pour préciser l'écologie des BLSE chez l'enfant en France.

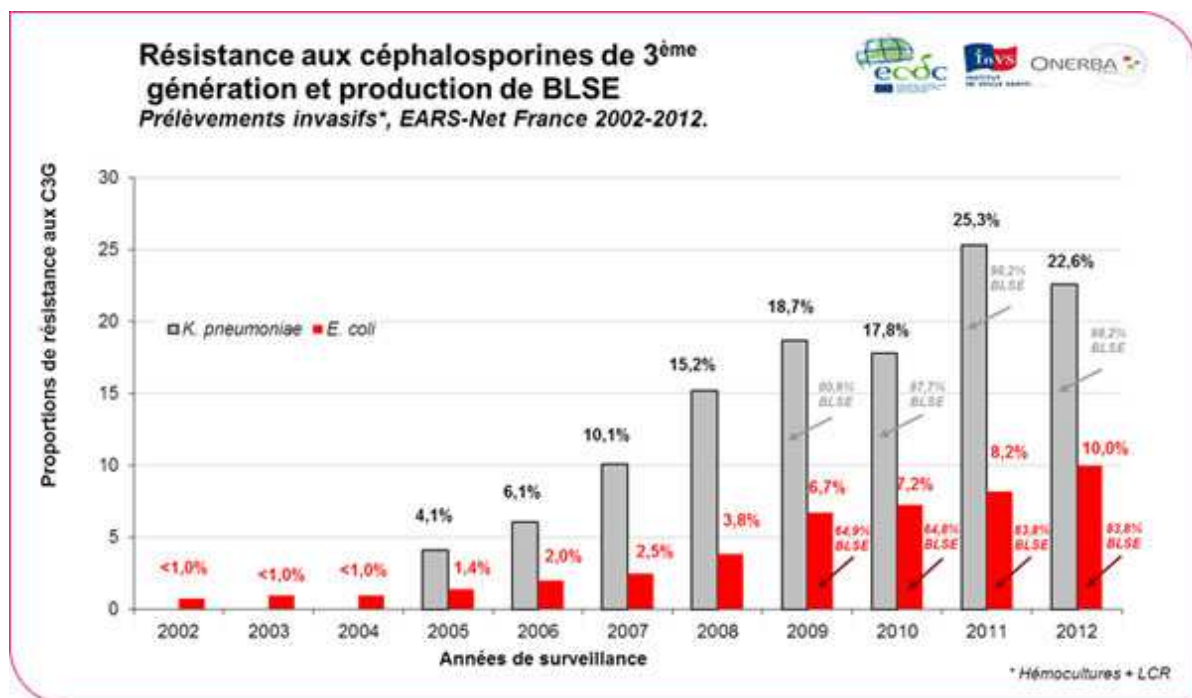


Figure 13 : Evolution de la proportion de souches invasives d'*E. coli* et *K. pneumoniae* productrices de BLSE en France de 2002 à 2012 [11].

La 2^{ème} grande sous population est représentée par la population néonatale, qui représente 16% de la population globale, avec cependant peu de cas d'infection materno-fœtale. Une étude indienne de 2013 retrouve une proportion d'infections néonatales liées à une entérobactérie porteuse de BLSE de 5,3%, dont 30% à *E. coli* [12].

Les infections graves représentent environ 16% de l'ensemble des infections.

Sur le plan épidémiologique, le sexe ratio pour l'ensemble de la population montre une prédominance masculine modérée (sexe ratio environ 1.2), avec cependant une très nette prédominance masculine dans la population néonatale (sexe ratio 0.33), alors que les infections urinaires prédominent nettement chez la fille (sexe ratio à 2 pour les PNA, 4 pour les cystites). L'âge moyen des enfants infectés est d'environ 4 ans, avec une grande hétérogénéité dans la population.

La proportion d'infections nosocomiales est de 14.5%. La majorité des infections à *E. coli* BLSE sont communautaires dans notre population. Le mode de transmission communautaire de ces germes est actuellement prédominant, et est un des enjeux du contrôle de leur expansion [3].

4.2 FACTEURS DE RISQUE

L'identification des patients à risque d'infection à germe porteur de BLSE est un des enjeux posés par l'émergence et la diffusion de ces pathogènes.

La recherche de facteurs de risque de développer une infection à *E. coli* BLSE en comparant les enfants colonisés et les enfants infectés retrouve une association significative pour l'âge, l'augmentation de la CRP, la porte d'entrée urinaire et l'antécédent de prématurité. Dans une population d'adultes et d'enfants colonisés à *E. coli* BLSE, seuls l'utilisation antérieure d'inhibiteurs des β -lactamases et le cathétérisme urinaire ont été retenus comme facteurs de risque indépendants de développer une infection [13].

Le dosage sanguin de CRP et de leucocytes a été effectué dans 91,6% des cas d'infection (44 enfants), mais seulement dans 33,3% des cas de colonisations (11 enfants). Le dosage sanguin de PCT a été réalisé seulement chez 29% des enfants infectés (14 enfants) et 12,1 % des enfants colonisés (4 enfants). Le déséquilibre d'effectif d'enfants ayant eu un dosage sanguin de leucocytes et de PCT entre la population d'enfants colonisés et infectés pourrait être à l'origine des résultats non significatifs pour ces deux marqueurs. En revanche, un taux sanguin de CRP élevé est associé de manière statistiquement forte au risque de développer une infection, avec $p = 0$, et ce malgré le déséquilibre entre les 2 populations.

La CRP est connue pour être un marqueur de l'inflammation dans les infections bactériennes, il paraît donc logique que ce facteur soit plus augmenté dans le groupe des enfants infectés que dans le groupe des enfants colonisés. Il reste cependant non spécifique de l'infection à *E. coli* BLSE, comme le montrent certaines études [14].

Un âge élevé pourrait être un facteur de risque de développer une infection à *E. coli* BLSE. Des études antérieures ont retrouvé qu'un âge inférieur à 1 an pourrait être un facteur de risque d'infection urinaire à *E. coli* BLSE [15 ; 24]. La différence entre nos résultats et ceux de ces études peut être expliquée par le fait que notre travail concerne l'ensemble des infections à *E. coli* BLSE et pas uniquement les infections urinaires.

Les faibles effectifs de chaque sous population n'ont pas permis l'étude analytique des facteurs de risque dans la population néonatale et les infections urinaires, ces deux sous populations auraient cependant mérité une étude indépendante.

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque d'infection urinaire à germe porteur de BLSE. L'âge inférieur à 1 an, le sexe masculin, les anomalies du tractus urinaire, l'antibioprophylaxie, les infections urinaires récurrentes et l'hospitalisation dans les 3 mois précédents sont identifiés comme facteur de risque d'infection urinaire à entérobactérie porteuse de BLSE chez l'enfant [15-17]. Dans notre population, la moitié des enfants ayant présenté une PNA avaient un antécédent de PNA, et 13% d'entre eux était porteur d'une uropathie sous-jacente. 20% des enfants recevaient une antibioprophylaxie et la même proportion d'enfants avaient été hospitalisés dans le mois précédent. Plus récemment, l'utilisation récente d'antibiotiques a elle aussi été identifiée comme facteur de risque indépendant de développer une infection urinaire à germe porteur de BLSE chez l'enfant [9 ; 10], soulignant une fois de plus l'intérêt de limiter la surconsommation d'antibiotiques dans notre pratique quotidienne. Près d'un enfant sur deux avait reçu une antibiothérapie dans le mois précédent dans notre population. Chez l'adulte, les dernières recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) [18]

préconisent de prendre en compte le risque d'infection à *E. coli* BLSE, en cas d'infection grave, si il existe un antécédent de colonisation urinaire ou d'infection urinaire dans les 6 mois précédent ; de tableau de choc septique ; d'antibiothérapie par pénicilline et inhibiteur, céphalosporine de 2ème ou 3ème génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents ; de voyage récent en zone d'endémie d'*E. coli* BLSE ; d'hospitalisation dans les 3 mois précédents ou de vie en établissement de long-séjour. Les recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de 2012, antérieures aux recommandations de l'adulte, n'intégraient pas la prise en compte des facteurs de risques pour la prescription de l'antibiothérapie initiale. L'évolution de l'épidémiologie rend cependant nécessaire d'actualiser la prise en charge chez l'enfant. Dans la mise à jour récente du protocole de prise en charge des infections urinaires de l'enfant du Réseau Nord Alpin des Urgences pédiatrique (RENAU pédiatrique, **Annexe 3**), les enfants considérés à risque de développer une infection urinaire à *E. coli* BLSE sont : les enfants présentant un antécédent de colonisation urinaire ou d'infection urinaire à *E. coli* BLSE dans les 6 mois précédents, d'anomalies du tractus urinaire, d'infections urinaires récidivantes, d'antibiothérapie par C3G dans les 3 mois précédents, de voyage récent en zone d'endémie d'*E. coli* BLSE ou d'hospitalisation dans les 3 mois précédents.

Dans la population néonatale, 3 mères avaient un PV positif à *E. coli* BLSE, et 2 mères avaient une colonisation digestive connue. L'accouchement par voie basse était majoritaire, chez 9 enfants sur 13. La durée moyenne de rupture des membranes était importante, à près de 4 jours. La majorité des enfants étaient prématurés, avec un terme moyen de 32 SA pour les enfants ayant présenté une IMF et de 34 SA pour l'ensemble de la population néonatale. Le poids de naissance était faible avec une moyenne aux environs des 2200g. Dans une étude cas-témoins réalisée en 2013, seul un petit poids de naissance était retenu comme facteur de risque d'IMF à *E. coli* BLSE [19]. L'âge gestationnel, le mode d'accouchement, la durée de séjour et le type d'allaitement n'étaient pas retenus comme facteurs de risque. Une seconde étude identifiait comme facteur de risque indépendant d'infection à *K. pneumoniae* BLSE chez des nouveaux nés un poids de naissance inférieur à 1500 grammes [20]. Une étude prospective identifiait l'âge gestationnel et la durée d'hospitalisation comme facteur de risque indépendant d'infection néonatale à germe porteur de BLSE [12]. Par ailleurs, environ 50% des mères avaient reçu une antibiothérapie par amoxicilline pendant la grossesse. Certaines études suggèrent qu'une antibiothérapie maternelle pendant la grossesse pourrait être à l'origine de l'émergence de résistances dans le cadre d'infections materno-fœtales [2], ce qui souligne la nécessité de contrôler la prescription d'antibiotiques pendant la grossesse.

Un des facteurs de risque potentiel identifié dans notre population globale est l'antécédent de prématurité. Chez les enfants hospitalisés pour prématurité, l'acquisition du germe pourrait se faire de deux manières. La transmission materno-fœtale a été démontrée, par probable contact vaginal pendant la délivrance [21], chez des mères ayant des prélèvements vaginaux ou des ECBU positifs à *E. coli* BLSE. La transmission nosocomiale est la seconde possibilité. En effet, plusieurs études décrivent des épidémies d'infections à germe porteurs de BLSE dans des unités de néonatalogie, avec une importation de germe communautaire via un portage maternel, puis une transmission manu portée du germe [8 ;

19 ; 22]. Les soins induits par la prise en charge de la prématurité pourraient aussi être des facteurs de risque d'infection à germe porteurs de BLSE. La ventilation mécanique et la nutrition parentérale total ont été identifiées comme facteur de risque dans plusieurs études [12 ; 20] L'immatunité du système immunitaire chez les enfants prématurés pourrait aussi expliquer la sensibilité de cette population à ces infections. Par la suite, il a été décrit des cas de portage fécal prolongé de germes porteurs de BLSE chez des enfants ayant été contaminés lors de leur séjour en service de néonatalogie [23], ce qui pourrait être à l'origine d'infections chez les enfants plus âgés ayant été hospitalisés en période néonatale.

Devant le petit nombre de patients analysés dans cette population, des études complémentaires seraient nécessaires.

4.3 FACTEURS DE GRAVITE

Les facteurs de gravité associés aux infections à *E. coli* BLSE mis en évidence sont un nombre de prélèvements positifs à *E. coli* BLSE élevé, la localisation multiple du germe (nombre de sites avec prélèvement positif élevé), une porte d'entrée digestive et l'antécédent d'immunodépression. L'absence d'hyperleucocytose est elle aussi associée de manière significative au risque d'infection grave, mais 50% des enfants ayant présenté une infection grave étant immunodéprimés, ce résultat doit donc être interprété avec précaution. Certaines études suggèrent cependant qu'une lymphopénie pourrait être un marqueur d'infection à *E. coli* BLSE [14].

Actuellement peu d'études récentes se sont intéressées aux facteurs de gravité des infections à *E. coli* BLSE chez l'enfant.

On peut noter que la porte d'entrée digestive, retenue comme facteur de risque potentiel d'infection grave, n'était pas identifiée comme facteur de risque potentiel de développer une infection.

L'immunodépression est associée de manière logique au risque d'infection grave, ce qui suggère l'importance du dépistage et la discussion d'un traitement à visée d'éradication du portage chez ces patients.

Le nombre de prélèvements positifs et le nombre de sites avec prélèvement positif sont tous deux associés au risque de gravité de l'infection. La dissémination hématogène du germe dans les infections graves pourrait être à l'origine de ces résultats. Ces facteurs pronostiques ne peuvent cependant pas être utilisés de manière immédiate au moment du diagnostic d'infection grave, car l'identification du germe prend au minimum 48 heures.

4.4 EVOLUTION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET PRISE EN CHARGE

Les taux de résistance au cotrimoxazole, à la ciprofloxacine et à la cefoxitine sont stables sur les 5 années étudiées, avec respectivement environ 70%, 40% et 10% de résistance. Une étude réalisée en 2012 retrouvait des taux de résistance sur échantillons urinaire similaires, avec environ 80% de résistance au cotrimoxazole, 47% de résistance aux fluoroquinolones et 40% de résistance aux aminosides [24]. Les taux de résistance aux aminosides retrouvés dans notre étude sont faibles, avec cependant une nette tendance à l'augmentation pour la gentamycine (0% de résistance en 2009 vs 43.9% en 2013), alors que le taux de résistance à l'amikacine tendrait à diminuer (14.2% de résistance en 2009 vs 7.3% en 2013).

Concernant la prise en charge, l'hétérogénéité de la population et la diversité des pathologies diagnostiquées n'a pas permis une étude globale. In vitro, les pénèmes et particulièrement l'ertapénème et l'imipénème ont démontré avoir la meilleure efficacité sur les *E. coli* porteurs de BLSE, avec une inhibition d'environ 98% des souches [25]. Les résultats de notre étude concordent, avec une efficacité sur la totalité des souches d'*E. coli* de 100%. Chez l'enfant, le méropénème est l'antibiotique de cette classe présentant le meilleur rapport pharmacocinétique/ pharmacodynamie avec un temps supérieur à la CMI proche de 100% [26].

Dans le cas des infections urinaires, on constate que seulement 8 enfants sur les 33 ayant présenté une PNA ont reçu un relai de l'antibiothérapie IV par pénème. Des relais oraux ont été effectués dans la majorité des cas, avec de la ciprofloxacine ou du cotrimoxazole pour la plupart, et 2 enfants ont reçu une association non conventionnelle par amoxicilline-acide clavulanique et cefixime. Les forts taux de résistance au cotrimoxazole

constatés dans notre population et dans la littérature [24], suggèrent que cette option thérapeutique n'est pas appropriée.

Dans la population néonatale, seul 1 des 2 enfants ayant présenté une IMF certaine a reçu un relai par pénème, le second étant décédé avant l'adaptation de l'antibiothérapie. 6 enfants sur les 8 ayant présenté une infection grave ont reçu une antibiothérapie par pénème. Les 2 enfants n'ayant pas reçu d'antibiothérapie par pénème sont décédés avant que les résultats de l'antibiogramme aient pu être connus.

Cependant l'utilisation élargie des pénèmes est à l'origine de l'émergence de souches porteuse de carbapénémases [3], en milieu hospitalier notamment, et force à restreindre la prescription de ces antibiotiques aux infections documentées seules. De plus, l'administration de ces antibiotiques par voie intraveineuse stricte en plusieurs injections par jour prolonge les durées d'hospitalisation.

Les aminosides restent une alternative préférentielle dans la prise en charge des infections à *E. coli* BLSE [27]. La majorité des souches reste sensible à l'amikacine, qui semblerait être l'aminoside le plus approprié dans le traitement des infections à *E. coli* BLSE, notamment des PNA. En première intention, les dernières recommandations de prise en charge des infections urinaires chez l'enfant proposent non pas une utilisation élargie des carapénèmes, mais un élargissement des indications de prescription d'aminoside en monothérapie chez le patient de plus de 3 mois [28]. La prescription d'une C3G en première intention reste cependant d'actualité tant que le pourcentage de souches résistantes restera faible. Notre étude a montré qu'en moyenne les enfants traités pour des PNA étaient apyrétiques en moins de 48 heures, donc avant la réception de l'antibiogramme et l'adaptation de l'antibiothérapie. L'efficacité des C3G dans notre série pourrait être expliquée par des germes ayant une CMI basse pour la ceftriaxone. Concernant le relai per os, la discussion actuelle porte sur l'utilisation d'une association non conventionnelle d'une

céphalosporine de 3^{ème} génération avec une pénicilline en association avec un inhibiteur de bêta-lactamase, pour les bactéries résistantes à la ciprofloxacine et au cotrimoxazole [28]. 2 enfants avaient reçu ce type de relai oral dans notre cohorte.

Actuellement au CHU de Grenoble, les aminosides sont utilisés en association avec les C3G. Les patients recevant une bi antibiothérapie d'emblée avec gentamycine sont les patients âgés de moins de 3 mois, ou porteurs d'une uropathie, ou immunodéprimés, ou avec signes cliniques de gravité (un syndrome septique marqué, signes de déshydratation) (**Annexe 2**). Notre étude a montré qu'environ 3 enfants sur 4 ayant présenté une PNA à *E. coli* BLSE avaient reçu un aminoside selon ces indications. La dernière mise à jour du protocole de prise en charge des infections urinaires de l'enfant du RENAU pédiatrique (**Annexe 3**) propose la prescription systématique d'amikacine en première intention en cas de risque d'*E. coli* BLSE. La gentamycine pourrait être privilégiée selon l'écologie locale de chaque centre hospitalier, car son spectre d'action est plus étroit et son impact écologique moindre. Cependant, si ce choix est effectué pour le CHU de Grenoble, une surveillance des taux de résistance aux aminosides régulière serait nécessaire, devant un taux de résistance à la gentamycine de 40% constaté en 2013 dans notre population.

En néonatalogie, la prescription d'un aminoside en association avec une bêta-lactamine dans la prise en charge empirique des IMF est recommandée [29]. Le mauvais passage de la barrière hémato-méningée par les aminosides ne permet cependant pas une bonne prise en charge des méningo-encéphalites à germe porteur de BLSE [30], complication rare mais de mauvais pronostic dans les IMF. Plusieurs cas de méningo-encéphalites néonatales à *E. coli* BLSE ont été décrits dans la littérature [22]. La prise en charge empirique des IMF paraît donc insuffisante dans le cas d'infections à *E. coli* BLSE, en raison du risque élevé de localisation méningo-encéphalique du germe. L'adaptation précoce

de l'antibiothérapie dans ces cas est primordiale, et la prescription de quinolone si le germe y est sensible est à considérer dans cette indication.

Une modification du traitement empirique des IMF chez les enfants dont la mère est porteuse d'*E. coli* BLSE en intégrant la prescription de pénème pourrait être discutée.

4.5 EVOLUTION

Sur le plan de l'évolution, on a dénombré 2 décès sur l'ensemble de la population, ce qui correspond à environ 4 % des enfants ayant présenté une infection à *E. coli* BLSE. L'évolution a été défavorable dans 37.5% des cas dans les infections graves, et favorable chez l'ensemble des enfants ayant été traités pour une infection urinaire. Dans les PNA, malgré une antibiothérapie probabiliste inadaptée, l'évolution clinique a été favorable pour l'ensemble des enfants. Les études portant sur l'évaluation de la prise en charge des pyélonéphrites à *E. coli* BLSE chez l'enfant sont peu nombreuses, et les résultats sont contradictoires. La durée d'hospitalisation des enfants traités pour une infection urinaires à germe porteur de BLSE est plus longue [9 ; 10 ; 16], mais probablement liée au caractère hospitalier obligatoire de l'antibiothérapie parentérale.

Le taux de décès dans les infections néonatales est de 25%. Une étude prospective menée dans un service de réanimation néonatale a montré que le taux de mortalité dans les infections à germe porteurs de BLSE était supérieur, et la durée de séjour rallongée [20].

4.6 LIMITES DE L'ETUDE

Cette étude a été effectuée de manière rétrospective, induisant un biais dans le recueil des données. Certains dossiers sont incomplets et ne permettent pas un recueil exhaustif. Les données collectées n'avaient pas forcément été recueillies dans les dossiers médicaux, et certaines données ont pu être sous estimées, notamment concernant les antécédents des enfants : par exemple, une prise antérieure d'antibiothérapie n'est pas toujours recueillies à l'interrogatoire, ni reportée dans le dossier médical de l'enfant. Il aurait été intéressant de pouvoir collecter les données d'antibiothérapie préalable sur plusieurs mois précédant l'épisode d'infection et de voyage en zone d'endémie préalable. De même, les données relatives à une hospitalisation antérieure ont pu être sous estimées pour les enfants qui auraient été hospitalisés dans un autre centre hospitalier.

Concernant l'étude analytique, l'effectif d'enfants est limité du fait du caractère mono centrique de l'étude, avec pour l'analyse de certains facteurs un manque de puissance. De même, l'interprétation des pourcentages est à pondérer devant le faible effectif. Pour la recherche de facteurs de risque, une étude de cohorte prospective, avec un effectif supérieur, pourrait permettre de confirmer ou d'identifier d'autres facteurs de risque d'infection à *E. coli* BLSE, et l'élaboration d'arbres décisionnels en incluant le risque d'infection à germe porteur de BLSE, notamment dans les infections urinaires et néonatales. Pour la recherche de facteurs de gravité, compte tenu du faible nombre d'enfants ayant présenté une infection grave, une étude cas témoin rétrospective multicentrique pourrait permettre d'augmenter les effectifs et d'augmenter la puissance de l'étude.

Notre population globale est très hétérogène, notamment au niveau de l'âge et des diagnostics, ce qui n'a pas permis une analyse globale de la prise en charge des enfants.

Sur le plan bactériologique, il aurait pu être intéressant d'étudier les CMI des souches bactériennes, afin de d'évaluer si l'efficacité clinique constatée dans notre population des infections urinaires est liée à des souches ayant des CMI basses pour la ceftriaxone. Les CMI des C3G ou autres antibiotiques sont effectuées sur demande des services, mais ne sont pas faites systématiquement, sauf dans le cas de souches particulièrement résistantes ou de mécanisme de résistance difficile à élucider. Dans la série étudiée, aucune CMI pour les C3G n'avait été effectuée.

5. CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Gaëlle BEAL

TITRE :

***Escherichia coli* producteur de BLSE chez l'enfant : Etude rétrospective de 2009 à 2013 au CHU de Grenoble, recherche de facteurs de risque et de facteurs de gravité.**

CONCLUSION :

Le nombre d'infections à *E. coli* porteur de BLSE est en augmentation au CHU de Grenoble entre 2009 et 2013, avec en parallèle une augmentation du nombre de cas de colonisations. Les infections urinaires, pyélonéphrites et cystites incluses, représentent 80% du total des infections. La deuxième grande population représentée est la population néonatale, qui représente 16% du total des enfants, même si l'on dénombre peu de cas d'infection materno-fœtale prouvée. 16% des enfants ont présenté une infection grave, et 4% des enfants sont décédés.

L'antibiothérapie empirique de première intention actuellement recommandée dans ces différentes situations est inadaptée à ces germes multi résistants. L'identification des patients à risque est donc un enjeu majeur.

Un âge élevé, une porte d'entrée urinaire et l'antécédent de prématurité pourraient être des facteurs de risque de développer une infection à *E. coli* BLSE, alors qu'une porte d'entrée digestive et l'antécédent d'immunodépression seraient des facteurs de gravité de ces infections. Des études complémentaires avec des effectifs supérieurs seraient nécessaires pour confirmer des données, et modifier les algorithmes de prise en charge empirique.


Les pénèmes confirment avoir la meilleure efficacité sur les infections à *E. coli* BLSE. Leur prescription doit cependant rester prudente, et se limiter aux infections documentées tant que la fréquence de ces affections restera faible dans la population pédiatrique. L'alternative proposée par les aminosides reste d'actualité, notamment dans les infections urinaires. Il conviendra cependant de surveiller les niveaux de bactério-résistance dans les années à venir, devant une tendance à l'augmentation de la résistance à la gentamycine constatée sur la période étudiée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/10/15

LE DOYEN

J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR T. DEBILLON



6. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ilic T, Graan S, Arapovi 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.
- [2] Stoll and al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 2002 ; 347:240–247.
- [3] Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae : an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159–66.
- [4] Rodriguez- Bano J, Picon E, Gijon P, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010;48:1726- 31.
- [5] Kang CI, Cheong HS, Chung DR, Peck KR, Song JH, Oh MD, et al. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:85–8.
- [6] CTINILS – Définition des infections associées aux soins, mai 2007.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf
- [7] EARS-net report, quarters1-2 2014,
<http://www.hpsc.ie/AZ/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanAntimicrobialResistanceSurveillanceSystemEARSS/EARSSSurveillanceReports/2014Reports/File,14686,en.pdf>
- [8] Oteo and al, Extended-Spectrum-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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56(1):54.
- [9] Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol.* 2014 Sep;29(9):1583-7
- [10] Hanna-Wakim and al,. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015 5:45.
- [11] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France-Synthese-2012>
- [12] Vijayakanthi et al, Frequency and Characteristics of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Organisms in Neonates: A Prospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 756209
- [13] Goulenok and al, Risk factors for developing ESBL *E. Coli* : Can clinicians predict infection in patients with prior colonization ? *J Hosp Infect.* 2013 Aug;84(4):294-9.
- [14] Nagoya and al, Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in hospitalized patients. *J Med Sci.* 2012 Feb;74(1-2):105-14.
- [15] Topaloglu and al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010 25:919-925.
- [16] Dayan, N., Dabbah, H., Weissman, I., Aga, I., Even, L., and Glikman, D. (2013). Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase producing and non-producing bacteria : a comparative study. *J. Pediatr.* 163, 1417–1421.
- [17] Fan and al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2013 Jul 5;1-7.
- [18] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, SPILF 2014
- [19] Mario Giuffrè and al. Outbreak of colonizations by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 in a neonatal intensive care unit, Italy. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2013, 2:8

- [20] Abdel-Hady and al. Extended-spectrum β -lactamase producing Klebsiella pneumonia in neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology* 2008 28, 685-690
- [21] Dubois et al, CTX-M-producing *Escherichia coli* in a maternity ward: a likely community importation and evidence of mother-to-neonate transmission. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1368–1371
- [22] Moissenet D and al, Meningitis Caused by *Escherichia coli* Producing TEM-52 Extended-Spectrum β -Lactamase within an Extensive Outbreak in a Neonatal Ward: Epidemiological Investigation and Characterization of the Strain. *Journal of clinical microbiology*, July 2010, p. 2459–2463 Vol. 48, No. 7
- [23] Lohr and al, Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumonia* following a nosocomial outbreak. *J Antimicrob Chemother*, 2013 doi:10.1093/jac/dks502
- [24] Kizilca,O.,Siraneci,R.,Yilmaz,A.,Hatipoglu,N.,Ozturk,E.,Kiyak,A.,etal. (2012) Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL producing bacteria in children. *Pediatr.Int.* 54,858–862.
- [25] Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, et al. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009- 2010. *Diag Microbiol Infect Dis* 2011;70:507-11
- [26] Durrmeyer X, Cohen R. [Pediatric use of carbapenems]. *Arch Pediatr.* 2010;17 (Suppl 4):S163- 70.
- [27] Cohen R, Bingen E, Grimprel E, et al. Résistance aux antibiotiques : un nouveau tournant à ne pas manquer. *Arch Pédiatr* 2011;18:359- 61.
- [28] Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie & de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections-urinaires-pediatrie.pdf>
- [29] Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, ANAES, Recommandations pour la pratique clinique, 2002
- [30] Agrawal S1, Nadel S Acute bacterial meningitis in infants and children: epidemiology and management. *Paediatr Drugs.* 2011 Dec 1;13(6):385-400.

7. ANNEXE 1

Pourcentage % (nb de cas n)			
	Infections (n = 47)	Colonisations (n = 34)	Tous (n = 81)
Antibiothérapie toutes classes confondues	21.2 (10)	23.5 (8)	22.2 (18)
Beta lactamines	19.1 (9)	20.5 (7)	19.3 (16)
Aminoside	6.4 (3)	5.9 (2)	6 (5)
Cotrimoxazole	6.4 (3)		3.6 (3)
Glycopeptides	2.1 (1)		1.2 (1)
Quinolones	4.2 (2)		2.4 (2)
Imidazolés	2.1 (1)		1.2 (1)

Tableau 1 : Prise d'antibiothérapie selon les classes d'antibiotiques, dans le mois précédent, dans la population globale.

Pourcentage % (nb de cas n)			
Type de pathologie	Infections (n = 47)	Colonisations (n = 34)	Tous (n = 81)
Oncologique dont	4.2 (2)	11.8 (4)	7.4 (6)
- Leucémie aigue	4.2 (2)	5.9 (2)	4.9 (4)
- Tumeur solide	0 (0)	5.9 (2)	2.4 (2)
Malformative dont	23.4 (11)	2.9 (1)	14.8 (12)
- malformation des voies urinaires	17 (8)	0 (0)	9.9 (8)
- autre	6.4 (3)	2.9 (1)	4.9 (4)
Drépanocytose	2.1 (1)	0 (0)	1.2 (1)
Pathologie Syndromique	4.2 (2)	2.9 (1)	3.7 (3)
Transplantation/greffe	2.1 (1)	5.9 (2)	3.7 (3)
Autre	2.1 (1)	5.9 (2)	3.7 (3)

Tableau 2 : Pathologies chroniques sous-jacentes, dans la population globale.

		Pourcentage % (nb de cas n)		
		PNA (n = 33)	Cystite (n = 5)	Total des prélèvements (n = 58)
Antibiothérapie	toutes			
classes confondues		21.2 (7)	20 (1)	25.8 (15)
Beta lactamine		18.3 (6)	0	20.7 (12)
Aminoside		3 (1)	0	3.4 (2)
Glycopeptide		3 (1)	0	1.7 (1)
Quinolones		6 (2)	0	3.4 (2)

Tableau 3 : Prise d'antibiothérapie selon les classes d'antibiotiques, dans le mois précédent, dans la population ayant présenté un ECBU positif à *E. coli* BLSE.

Porte d'entrée						
	Urinaire	Digestive	Cutanée	Oculaire	Autres	Total
Colonisation	18	11	0	2	2	33
Infection	38	7	1	1	1	48
Total	56	18	1	3	3	81

Tableau 4 : Type de porte d'entrée chez les enfants infectés et colonisés.

Porte d'entrée						
	Urinaire	Digestive	Cutanée	Oculaire	Indéterminée	Total
Infections non graves	38	0	1	1	0	40
Infections graves	0	7	0	0	1	8
Total	38	7	1	1	1	48

Tableau 5 : Type de porte d'entrée chez les enfants ayant présenté une infection grave et non grave.

8. ANNEXE 2 : PROTOCOLE PNA CHU DE GRENOBLE

CHU de Grenoble	Département de Pédiatrie	PIP -
Prise en charge de la Pyélonéphrite Aiguë en pédiatrie		
Date de diffusion : juillet 2007 Version n°2 Nombres de pages : 3 + annexe	Rédigé par : G BOURDAT-MICHEL Vérifié par : CB, CBB ; APML Validé par :	

Pyélonéphrite aiguë

= infection bactérienne avec invasion tissulaire
= traitement rapide pour éviter les cicatrices rénales

1. Examen de dépistage :

Réalisation d'une bandelette urinaire (BU) chaque fois que l'on pense à une infection urinaire :

(mêmes conditions d'asepsie que pour un ECBU) si Nitrites - et Leucocytes - ; VPN = 95%

2. Diagnostic :

Diagnostic de l'infection urinaire : ECBU avec examen direct

ECBU préférentiellement en milieu de jet ; chez un nourrisson, faire 2 recueils à la poche

ECBU uniquement si la BU est positive (L et/ou N) ou si âge < 3 mois et clinique évocatrice

• Critères d'infection urinaire :

- Leucocyturie \geq à 10 000/ml ($\geq 10^4$ /ml) ou ≥ 10 /mm³
- Bactériurie $\geq 100 000$ /ml ($\geq 10^5$ /ml) en culture

Attention un examen direct négatif n'exclut pas le diagnostic, surtout si leucocyturie importante

Avant l'âge de 1 mois, l'existence d'un ECBU + ne dispense pas du bilan habituel du risque infectieux néonatal

Diagnostic de la pyélonéphrite aiguë : clinique, NFS, CRP ou Procalcitonine

- Fièvre importante $> 38^{\circ}5$ et altération de l'état général (\pm frissons), lombalgie (rares)
- Syndrome inflammatoire : hyperleucocytose ; CRP > 20 mg/l, généralement 100mg/l (intérêt d'un deuxième dosage de la CRP à H12/24 si premier trop précoce)

Suspicion de PNA compliquées :

Facteur de risque : âge < 3 mois (risque bactériémique) ; uropathie ; immunodépression

Facteurs de gravité : un syndrome septique marqué (fièvre élevée, altération de l'état général, troubles hémodynamiques), des signes de déshydratation

3. Evaluation de la fonction rénale :

Ionogramme, urée, créatininémie

En annexe 1 : valeurs normales de la créatininémie/âge et estimation de la clairance

4. Epidémiologie :

Germe le plus fréquent dans les PNA sur « rein sain » : *Escherichia Coli* 90 à 95%

Parfois : *Enterococcus faecalis* (streptoD)

5. Traitement initial probabiliste (J1 ; J2 et J3):

Quel que soit le contexte: et l'âge (jusqu'à puberté) : traitement injectable 2 à 4 jours

HOSPITALISATION : si infection urinaire compliquée (voir plus haut)

AMBULATOIRE envisageable pour les autres mais avec évaluation à H48/H72

1. Bacille gram négatif ou absence de germe à l'ED : cas le plus fréquent :

Avant réception de l'antibiogramme : Céphalosporines de 3^e génération :

CEFTRIAXONE 50 mg/kg en dose unique quotidienne, sans dépasser 1 g/jour

(âge > 1 mois, hospitalisé ou ambulatoire)

Ceftriaxone à administrer en IVL (2 à 4 minutes)

CEFOTAXIME : 100 mg/kg/j en 3 à 4 injections sans dépasser 4 g/j (âge < 1mois)

Durée 3 jours (puis relai oral ou poursuite traitement injectable : cf. paragraphe 6)

Aminosides :

- en association aux Céphalosporines dans les PNA sévères (voir IU compliquées)
- en monothérapie si fonction rénale normale et allergie aux bêta lactamines

GENTAMICINE : 3 mg/kg en IV ou IM en 1 injection par jour

(sauf nouveau-né : 2 injections par jour avec surveillance fonction rénale et taux sanguin)

Les aminosides, s'ils sont instaurés, ne sont maintenus que 48 h et leur posologie doit être adaptée à la fonction rénale (clairance estimée : cf. annexes)

Injections IM :

possible à tout âge ;

injections séparées Ceftriaxone et Gentamicine ; ne pas dépasser 1 g du même côté

2. Cocci gram positif à l'ED : Entérocoque probable

Bithérapie Systématique : Hospitalisation minimale 48 heures

Amoxicilline (100mg/kg/j en 3 perfusions, sans dépasser 4g/jour)) + **Gentamicine**

6. Traitement après réception de l'antibiogramme (à partir de J3) :

Poursuite de l'antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme, par voie injectable ou orale, selon les facteurs de mauvais pronostic suivants:

1. Délai de début de l'antibiothérapie (\geq à 4 j de fièvre)
2. Evolution clinique (persistance de la fièvre $> 38^{\circ}5$ après 3 jours de traitement)
3. Importance du syndrome inflammatoire (CRP ≥ 200 mg/ PCT > 0.5 mg/l)
4. Echographie (lésions avec néphromégalie ou néphrite)
5. Absence de fiabilité des parents
6. *Pseudomonas Aéruginosa* : bithérapie 14 j

Si aucun de ces F de mauvais pronostic n'est retrouvé :

relais oral possible dès J3 ou J4 par monothérapie adaptée à l'antibiogramme (de J4 à J14) :

Cotrimoxazole : 30mg/kg/j de SMX et 6mg/kg/j de TMP (contre-indiqué avant 1 mois)

Cefixime : 8 mg/kg/j

Amoxicilline uniquement en cas de PNA à Entérocoque

S'il existe un seul facteur de mauvais pronostic :

poursuite de l'antibiothérapie parentérale 2 jours (de préférence Ceftriaxone car une injection unique)
et contrôle biologique (NFS, CRP, ECBU) puis relais oral pour total 10 à 14 jours

Cas particulier où une antibiothérapie prophylactique doit être instaurée (suspicion de

RVU) Cotrimoxazole, Nitrofurantoïne en monothérapie (prise unique le soir, 1/3 à 1/4 de la dose curative)

A maintenir jusqu'à disparition du facteur favorisant ou suppression des couches

7. Bilan à court terme :

Clinique : croissance staturo-pondérale ; TA ; protéinurie

1^{er} épisode de PNA : échographie précoce (vessie pleine) avant J3

Indication de la cystographie : 2^{ème} PNA ou échographie anormale

(contrôle ECBU avant et couverture du geste par TMP-CMX pleine dose à J -1, J0 ; J1 ; J2)

Rechercher dès la première PNA :

une constipation (30% au moins)

un dysfonctionnement vésical associé (interrogatoire +++ , fuites, nombre de mictions, anomalie sacro-coccygienne)

une anomalie locale (phimosis, fusion des petites lèvres)

8. Bilan à moyen et long terme : à noter sur le courrier au médecin traitant ++

Le risque de séquelles après PNA n'est pas négligeable

2 à 3 mois après l'épisode, contrôle de l'échographie : taille des reins en dehors de l'infection

6 à 12 mois après l'épisode initial : recherche de cicatrices rénales :

- mesure de la pression artérielle, vérification de la croissance
- recherche d'une protéinurie par BU ; si P + , faire dosage micro albuminurie et créatinine urinaire sur une miction du matin
- échographie rénale, si celle de M1 / M3 post PNA est anormale
- scintigraphie au DMSA : si anomalie échographique
si retard au traitement
si retard à l'apyrexie

9. Bibliographie :

Infections urinaires : monographie ; La revue du praticien, octobre 2003; tome 53, N°16, 1757-1808

Bensman A : Les infections urinaires de l'enfant ; La Revue du Praticien, 2004 : 54 ; 237-243

Hellerstein S. : Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients ; Minerva Pediatr. 2003; Oct; 55(5): 395-406

AFFSAPS : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. Recommandations. février 2007.

9. ANNEXE 3 : PROTOCOLE RENAUX PEDIATRIQUE

RENAUX pédiatrique	PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS URINAIRES AUX URGENCES PEDIATRIQUES	27/09/2015
Dr DEJODE Cécile		Page : 70/80

QUAND RECHERCHER UNE INFECTION URINAIRE ?

- ▶ Signes fonctionnels urinaires + fièvre chez le grand enfant
- ▶ Chez le nourrisson et le jeune enfant :
 - ▶ > 3 mois : Fièvre sans point d'appel $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ et > 48h
 - ▶ Fièvre sans point d'appel en cas de facteurs de risque :
 - âge < 3 mois,
 - et/ou sexe masculin
 - et/ou antécédents d'infection urinaire ou uropathie
- ▶ Signes de sepsis = recueil urgent par sondage ou ponction sus pubienne → ECBU

RECUEIL URINAIRE :

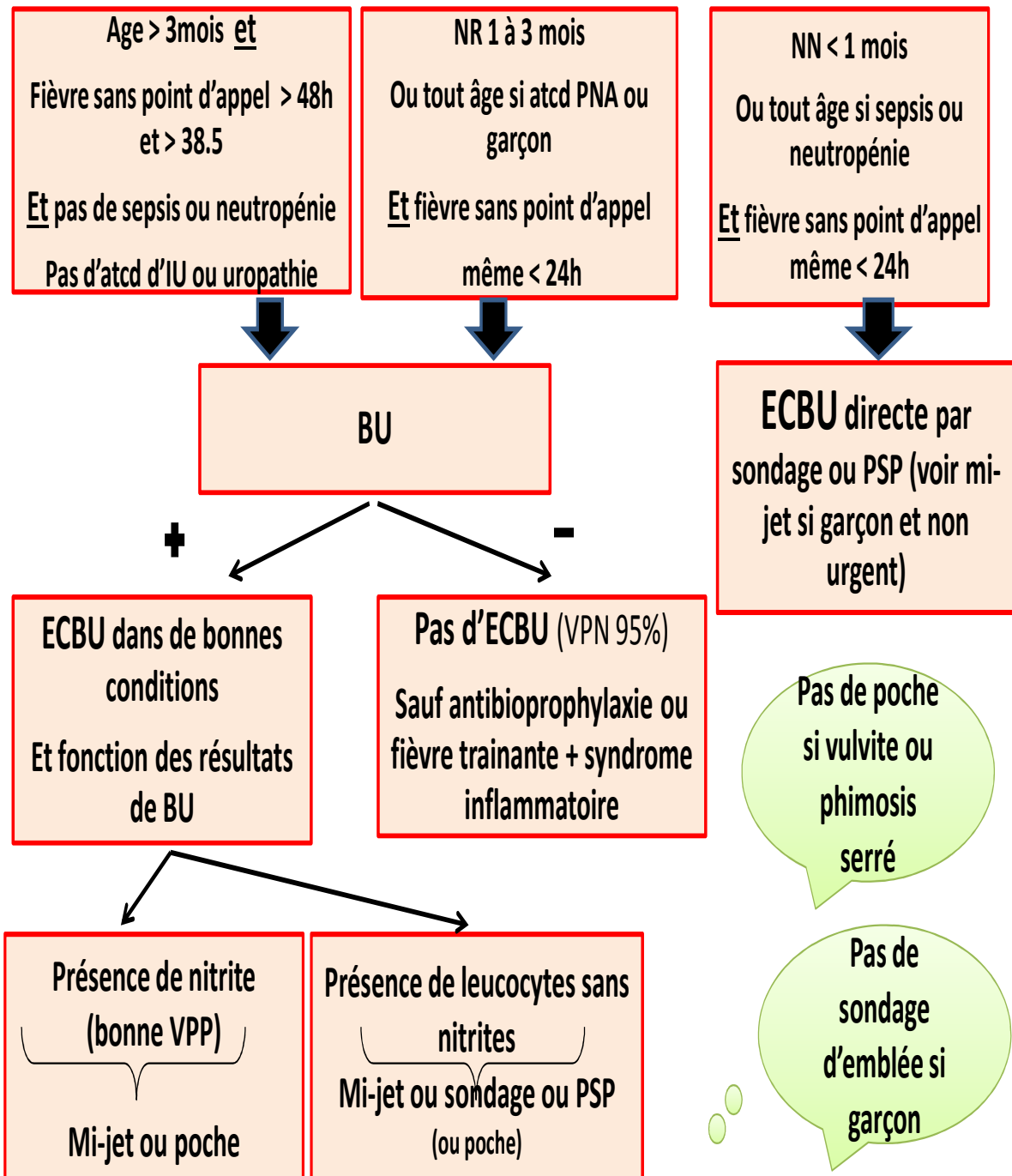
- ▶ Après désinfection en 3 temps (savonnage, séchage, Amukine/Dakin), décollage chez le garçon !!
- ▶ Bien préciser le mode de recueil sur le bon de bactériologie en cas d'ECBU
- ▶ **Rappel: vérifier l'absence de vulvite ou de phimosis très serré avant de mettre une poche à urines ; ECBU toujours positive dans ce cas donc pas de poche**
- ▶ **Le groupe incite à recourir préférentiellement aux autres modes de prélèvement que la poche à urines** (prélèvement au jet, cathétérisme urétral, ponction sus pubienne PSP ; en fonction de l'urgence et des habitudes de service). Risque élevé de faux positifs par contamination de la flore périnéale des recueils par poche urinaire même après désinfection rigoureuse (VPP < 50%).
- ▶ **La poche ne doit pas rester en place plus de 30 min.**
- ▶ Age < 1 mois : privilégier le sondage ou PSP (garçon) (plus rapide, risque bactériémique à cet âge), voir mi-jet chez le garçon si non urgent
- ▶ Si signes de sepsis, antibiothérapie urgente : ECBU par sondage ou ponction sus-pubienne
- ▶ **Pas de sondage d'emblée chez un garçon**

CONDITIONS D'ENVOI D'ECBU AU LABO :

- ▶ BU positive = leuco \geq 1 croix et / ou nitrites \geq 1croix
- ▶ Pas d'ECBU si BU négative SAUF si:
 - **< 1 mois (BU : trop de faux négatifs) : ECBU SYSTEMATIQUE**
 - Patient neutropénique, immunodéprimé
 - Sepsis
 - Patient sous antibioprophylaxie
 - Suspicion de « néphrite » à Entérocoque (fièvre trainante, Syndrome inflammatoire, BU négative dans 50% des cas)
 - Allaitement maternel à M2 M3 (alimentation trop pauvre en nitrate)

Si 1^{er} prélèvement fait sur poche revient positif : contrôle systématique et si possible par une technique de recueil plus fiable (mi-jet, cathétérisme urétral, ou PSP), en fonction des résultats de la bandelette urinaire (voir algorithme ci-dessous).

Protocole pour le diagnostic d'IU



DIAGNOSTIC POSITIF DE L'INFECTION URINAIRE : ECBU avec examen direct

Avant prescription de toute antibiothérapie

- ▶ **Leucocyturie** > 10/mm³ ou 10⁴/ml

Sauf : - Chez le moins de 1 mois (tenir compte de la bactériurie même si absence de leucocytes)

- Précocité de l'infection urinaire (< 24h)
- Urines fraîches ou diluées (prélèvements rapprochés, hyperhydratation)
- Neutropénique
- Antibio prophylaxie

- ▶ **Bactériurie** = monoculture, vérifier le mode de prélèvement :

- Urinocol ou permictionnel : seuil > 10⁵ UFC/ml
- Sondage : seuil > 10³ UFC/ml
- Cathétérisme suspubien : . pas de seuil pour bacille gram négatif (simple présence)

. > 10³ UFC/ml pour cocci gram positif

NB : Se méfier d'une infection urinaire décapitée par antibiotique préalable

PYELONEPHRITE AIGUE

I- DIAGNOSTIC

- ▶ Infection urinaire fébrile, signes cliniques évocateurs :

- fièvre élevée, altération de l'état général, frissons, teint gris, anorexie,
- chez le nouveau-né : ictère prolongé, hépatomégalie, absence de prise de poids...même sans fièvre.
- signes fonctionnels urinaires chez les enfants ayant acquis la maturité sphinctérienne
- chez les enfants n'ayant pas acquis la maturité sphinctérienne : les signes digestifs sont parfois au premier plan

-recherche anomalie des OGE ++ : vulvite, phimosis

- ▶ ECBU +
- ▶ Syndrome inflammatoire biologique (CRP >20 mg/l, PCT ≥ 0.5 ng/ml) (intérêt d'un deuxième dosage de la CRP à H12/24 si premier trop précoce, délai d'élévation de la PCT plus court : 3 à 6 h)

II- BILAN SANGUIN

Bilan inflammatoire : bonne sensibilité d'atteinte parenchymateuse

- ▶ Faire CRP si fièvre > 24h / PCT uniquement si NN ou si fièvre < 24h (coût PCT x10 de la CRP)
- ▶ Autre : NFS, Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, Hémoculture (impératif dans les formes sévères et les sujets à risque (âge < 3 mois, uropathie...))

Evaluer la fonction rénale (En annexe : valeurs normales de la créatininémie/âge et estimation de la clairance)

PCT au seuil de 0.5 ng/ml a une meilleure spécificité que CRP au seuil de 20 mg/l

- ▶ (intérêt d'un deuxième dosage de la CRP à H12/24 si premier trop précoce, délai d'élévation de la PCT plus court : 3 à 6 h)
- ▶ **Rappel : Bilan infectieux et ponction lombaire indispensable devant toute fièvre néonatale < 1 mois, même si BU ou ECBU positive (5% ont une méningite associée)**

III- ECHOGRAPHIE RENO-VESICALE dans de brefs délais pour :

- ▶ Infirmer certains diagnostics
- ▶ Détecter des formes sévères, des complications (abcès, pyelonéphrose)
- ▶ Détecter des formes justifiant d'une prise en charge chirurgicale, des anomalies anatomiques
- ▶ En urgence si sepsis grave, uropathie obstructive connue ou suspectée (données anténatales, interrogatoire)
- ▶ **Dans les 3 jours idéalement**
- ▶ **Dans les 24h si traitement oral envisagé**
- ▶ Contrôle à 2-3 mois (taille des reins à distance)
- ▶ Contrôle à 6-12 mois si celle de M2-M3 anormale

IV- QUAND HOSPITALISER ? (1 critère suffit)

- ▶ Facteurs de risques :
 - **Age < 6 mois** : risque bactériémique élevé
 - Pathologies rénales sous jacentes : uropathie connue sévère, glomérulopathie, tubulopathie, insuffisance rénale, greffé rénal, chirurgie urologique récente < 2 mois...
 - Immunodépression
 - Antécédents d'infections à germes multi-résistants
- ▶ Facteurs de gravité :
 - Syndrome septique sévère (fièvre élevée, altération de l'état général, troubles hémodynamiques),
- ▶ Surveillance à domicile difficile

V- PRISE EN CHARGE EN AMBULATOIRE

- Possible pour les autres mais avec **évaluation clinique obligatoire à 48-72h** (reconvoquer en consultation selon l'organisation du service) après le début de l'antibiothérapie.
- Prendre le rendez vous d'échographie.
- Demander aux parents de rappeler dans 36- 48h pour les résultats d'ECBU et adapter à l'antibiogramme.
- Récupérer le résultat d'échographie.

VI- TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE INITIAL

Considérer les ECBU antérieurs (Entérocoque ?, E coli BLSE ?)

- Le traitement doit être immédiat dès la certitude du diagnostic et en cas de sepsis
- En dehors du sepsis, le traitement n'est pas une « urgence », et il vaut mieux attendre quelques heures pour pouvoir interpréter correctement le bilan sanguin que faire une CRP ou une PCT trop précocement par rapport au début de la fièvre. Un retard de 1 à 4 jours n'a pas de conséquences en terme de séquelles rénales (Pediatrics 2008 ;122 :486).
- Traitement probabiliste 2-3 jours jusqu'au résultat de l'antibiogramme puis relai adapté pour une durée totale moyenne de 10 jours.

1) ENFANT HOSPITALISE (voir conditions): TRAITEMENT INITIAL PARENTERAL IV 2-3 jours jusqu'à apyrexie:

1. Pas de gram dans l'heure (cas le plus fréquent) ou bacille gram négatif

Privilégier le CEFOTAXIME (moindre impact écologique) : 100 mg/kg/j en 3 injections/j (max 6g)

ou CEFTRIAXONE IV 30 min : 50 mg/kg IV ou IM (max 2g) x 1/jour à H0, H24 +- 3 ; H48 +- 3

Chez le nouveau né (< 1 mois) la Ceftriaxone ne doit pas être administrée avec des perfusions contenant du calcium. Privilégier cefotaxime.

+ -

AMINOSIDE si forme mal tolérée

- Selon l'écologie locale et le pourcentage d'Escherichia.coli BLSE
- Pas d'ATB récent, moindre risque BLSE : Gentamycine 5mg/kg 1 inj IV 30 min

- Risque BLSE, ATB récent: Amikacine 20 mg/kg IV 1 inj 30 min (max 1g/j)
- Adaptation des posologies à la fonction rénale si dose unique: si fonction rénale altérée → taux résiduel à H24 gentamycine < 0,5 mg/l, TR amikacine < 2,5 mg/l
- Attention si nouveau né < 1mois et déshydraté : plutôt en 2 injections par jour
- Les aminosides, s'ils sont instaurés, ne sont maintenus que 48 h à 72 h dans la majorité des cas

2. Cocci gram positif à l'examen direct (Entérocoque probable) : bithérapie d'emblée

AMOXICILLINE 100mg/kg/j en 3 perfusions (max 4g/jour)

+

GENTAMICINE 5 mg/kg dose 1 injection IV 30 min par jour

ATTENTION : adaptation de la posologie à la fonction rénale

2) ENFANT > 6 MOIS SANS NECESSITE D'HOSPITALISATION, TRAITEMENT EN AMBULATOIRE EN FONCTION DES HABITUDES DU SERVICE

1. Si voie parentérale envisagée pendant 2-4 jours, jusqu'à apyrexie

CEFTRIAXONE seule 50 mg/kg 1 injection IV 30 min ou IM (max 2g)

Ou AMIKACINE seule 20 mg/kg 1 injection IV 30 min (max 1g/j) : administration à l'hôpital (rétrocession hospitalière !)

→ATTENTION : adaptation de la posologie à la fonction rénale

2. Si traitement oral envisagé : CEFIXIME 4mg/kg/12h (max 400 mg/j)

Conditions à respecter : pas de signes de gravité ni facteurs de risque

Tous les critères doivent être présents :

- âge > 6 mois
- Fièvre d'installation récente < 48h
- Etat général conservé, pas de syndrome septique
- Pas d'antécédents d'infection urinaire ou uropathie ou comorbidité associées ni antibiothérapie récente (dans les 3 derniers mois)
- CRP < à 150 mg/l, PCT basse
- Echographie dans les 24 h si traitement oral (**modifier le traitement et passer en injectable si foyer de néphrite, néphromégalie et / ou uropathie non connue dépistée sur l'écho même si patient apyrétique à ce moment là**)
- Possibilité de traitement oral bien pris

3) CAS PARTICULIERS

- ▶ Allergie aux bêta-lactamines chez le sujet à fonction rénale normale : GENTAMYCINE ou AMIKACINE en monothérapie
- ▶ Augmentation des résistances aux C3Gi (> 10%): AMIKACINE en première intention.

- ▶ Prendre en compte la probabilité d'une infection à EBLSE **si** :
 - **sepsis grave** avec antécédent de colonisation ou d'IU à EBLSE dans les 6 mois précédents : carbapénème + amikacine
 - **choc septique** avec au moins un facteur de risque d'IU EBLSE : carbapénème + amikacine

Risque d'IU à E coli BLSE :

- colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
- anomalies du tractus urinaire
- infection urinaires récidivantes
- antibiothérapie par C3G dans les 3 mois précédents
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE (pourtour méditerranéen, Inde, Asie, USA...)
- hospitalisation dans les 3 mois précédents

VII- RELAI DE L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LA PYELONEPHRITE (durée totale = 10 j)

- ▶ **Adaptée à l'antibiogramme, avis spécialisé si E.coli BLSE**
- ▶ Pas d'amoxicilline ni amox-clav seul même si E.coli sensible, pour une pyélonéphrite (CMI élevées et mauvais critères pharmacocinétiques-pharmacodynamiques). Si envisagé : uniquement en relai d'un traitement parentéral.

Cotrimoxazole S	Cotrimoxazole R Cefixime S	Cotrimoxazole R Cefixime R (BLSE) a.Nalidixique S	Cotrimoxazole R Cefixime R (BLSE) a.Nalidixique R Ciprofloxacine S	Cotrimoxazole R Cefixime R (BLSE) Ciprofloxacine R
Cotrimoxazole 30 mg/kg/ de SMX 6 mg/kg/j de TMP	Cefixime 4 mg/kg x 2	Ciprofloxacine 10-15 mg/kg x 2	Ciprofloxacine ? Si pas d'autre alternative orale et en relai de traitement parentéral	AVIS SPECIALISE
Contre indiqué < 1 mois	AMM > 6 mois mais pas de risque particulier identifié avant cet âge	Durée totale du traitement = 7 jrs	Demander les CMI Comparer les Pk/PD → AVIS SPECIALISE	

- ▶ **Amoxicilline = 1^{er} choix si Entérocoque ou Proteus mirabilis sensible : 100 mg/kg/j en 3 prises**

PAS D'INSTAURATION DE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE AUX URGENCES

Poursuivre au décours une antibioprofylaxie préalable.

Ne pas changer le traitement prophylactique pour un ATB à large spectre, même si germe en cause actuel résistant.

VIII- BILAN A COURT TERME

- ▶ **Clinique** : croissance staturo-pondérale ; TA ; protéinurie
- ▶ **Pas de contrôle ECBU si évolution favorable**
- ▶ **1er épisode de PNA : échographie précoce** avant J3
- ▶ **Pas de cystographie systématique**: 2ème PNA ou échographie anormale à discuter au cas par cas (contrôle ECBU avant + - couverture du geste par TMP-CMX pleine dose à J -1, J0 ; J1 ; J2)
- ▶ Consultation spécialisée uniquement si uropathie malformative, ou plus d'un épisode de pyélonéphrite
- ▶ **Rechercher dès la première PNA des facteurs favorisants**:
 - **une constipation** (30% au moins)
 - **des mictions trop rares, en mauvaise position, pas de boissons le matin**
 - **un dysfonctionnement vésical associé** (urgences mictionnelles, fuites, nombre de mictions, anomalie sacro-coccygienne)
 - **une anomalie locale** (phimosis, fusion des petites lèvres)

IX- BILAN A MOYEN ET LONG TERME : à noter sur le courrier au médecin traitant

- ▶ Le risque de séquelles après PNA n'est pas négligeable
- ▶ **2 à 3 mois après l'épisode, contrôle de l'échographie** : taille des reins en dehors de l'infection
- ▶ 6 à 12 mois après l'épisode initial : recherche de cicatrices rénales :
 - mesure de la pression artérielle, vérification de la croissance
 - recherche d'une protéinurie par BU; si P +, faire dosage micro albuminurie et créatinine urinaire sur une miction du matin
 - échographie rénale, si celle de M1 / M3 post PNA est anormale
 - scintigraphie au DMSA : en fonction des anomalies échographiques, si retard au traitement / si retard à l'apyrexie / si forme sévère initiale

CYSTITE OU INFECTION URINAIRE BASSE

I- LES SYMPTOMES

- Dysurie
- Brûlures mictionnelles
- Pleurs en urinant
- Pollakiurie
- Envies impérieuses
- Douleurs hypogastriques
- Fuites urinaires
- Hématurie macroscopique
- Fièvre absente ou modérée (< 38,5°C)
- Il n'y a ni douleur lombaire, ni syndrome inflammatoire biologique significatif

II- TRAITEMENT DE LA CYSTITE

APRES ECBU SYSTEMATIQUE

▶ **Traitement initial probabiliste oral**

- 1ere intention : AMOXICILINE + ACIDE CLAVULANIQUE 80 mg/kg/j (max 3g/j) en 3 prises

ou

- COTRIMOXAZOLE (30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole + Triméthoprime (6 mg/kg/j) en 2 prises (max 1.6 g/j)

ou

- CEFIXIME (8 mg/kg/j) en 2 prises (AMM > 6 mois, mais pas de risque particulier avant cet âge) (max 400 mg/j)

▶ **Durée du traitement = 5 jours** (pas de traitement minute comme chez l'adulte sauf adolescente réglée)

▶ **Adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme**

Si amélioration clinique : pas de modification du traitement quelque soit le résultat de l'antibiogramme

Si l'antibiogramme rend :

- Amoxicilline S : préférer l'amoxicilline
- Souche Amoxicilline R et Cotrimoxazole S : préférer cotrimoxazole
- Souche Amoxicilline R, Cotrimoxazole R, Cefixime S : Cefixime

En 2 prises par jour, durée de traitement 5 jours

NB : Staphylococcus saprophiticus est naturellement résistant à la fosfomycine

Si jeune fille réglée : Fosfomycine 1 sachet de 3g en une prise unique

- ▶ Penser à rechercher des signes d'instabilité vésicale (mictions impérieuses, urgences mictionnelles, fuites urinaires diurnes, parfois énurésie), une constipation et les prendre en charge.

Références :

- Prise en charge des infections urinaires de l'enfant Recommandations du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie & de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) – 18 septembre 2014. <http://www.sfpediatrie.com/sites/default/files/recommandations/2014-infections-urinaires-pediatrie.pdf>
- R.Cohen, J Raymond, A.Faye, Y.Gillet, E. Grimprel. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Archives de Pédiatrie juin 2015 ; 22 :665-671.
- R.Cohen. Antibiothérapie de première intention des infections urinaires : évolution ou révolution ? Archives de Pédiatrie Mai 2015 – Vol.22 – Hors série (HS2) :71-72.
- E. coli dans tous ses états : 28^{ème} journées annuelles du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, Paris 2012. Archives de Pédiatrie 2012 ;19(S3) ;S77-S155
- Dubos F, Raymond J. Febrile urinary tract infection in infants: diagnostic strategy. Arch Pediatr. 2012 Nov;19 Suppl 3:S101-8.
- Launay E, Bingen E, Cohen R Therapeutics strategies for the management of urinary tract infection in children. Arch Pediatr. 2012 Nov;19 Suppl 3:S 109-16.
- Cohen R, Gillet Y, Faye A. Synthesis of management of urinary tract infections in children]. Arch Pediatr. 2012 Nov;19 Suppl 3:S 124-8.