



HAL
open science

Évaluation d'une nouvelle méthode de détection des Campylobacters dans les selles au laboratoire et impact en pratique clinique aux urgences pédiatriques

Justine Franco

► **To cite this version:**

Justine Franco. Évaluation d'une nouvelle méthode de détection des Campylobacters dans les selles au laboratoire et impact en pratique clinique aux urgences pédiatriques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03011640

HAL Id: dumas-03011640

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03011640>

Submitted on 18 Nov 2020

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.

UNIVERSITE de BORDEAUX
U.F.R. des SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse n° 3143

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le vendredi 25 septembre 2020 par

Justine FRANCO
Née le 13 janvier 1991 à Compiègne (60)

**EVALUATION D'UNE NOUVELLE METHODE DE
DETECTION RAPIDE DES CAMPYLOBACTERS DANS LES
SELLES AU LABORATOIRE ET IMPACT EN PRATIQUE
CLINIQUE AUX URGENCES PEDIATRIQUES**

Directrices de thèse

Madame le Docteur Marion BAILHACHE
Madame le Docteur Emilie BESSEDE

Jury

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE
Monsieur le Professeur François DUBOS
Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU
Madame le Docteur Emilie PAUQUET

Président
Rapporteur
Juge
Juge

UNIVERSITE de BORDEAUX
U.F.R. des SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse n° 3143

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le vendredi 25 septembre 2020 par

Justine FRANCO
Née le 13 janvier 1991 à Compiègne (60)

**EVALUATION D'UNE NOUVELLE METHODE DE
DETECTION RAPIDE DES CAMPYLOBACTERS DANS LES
SELLES AU LABORATOIRE ET IMPACT EN PRATIQUE
CLINIQUE AUX URGENCES PEDIATRIQUES**

Directrices de thèse

Madame le Docteur Marion BAILHACHE
Madame le Docteur Emilie BESSEDE

Jury

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE
Monsieur le Professeur François DUBOS
Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU
Madame le Docteur Emilie PAUQUET

Président
Rapporteur
Juge
Juge

Remerciements

A mon jury

A Monsieur le Professeur Charles Cazanave,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider cette thèse de pédiatrie. Un immense merci de m'avoir aidé à me lancer dans mon parcours d'infectiologie pédiatrique. Je vous en suis très reconnaissante.

A Madame le Docteur Emilie Bessède,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir permis de découvrir le laboratoire et le CNRCH. Je suis très heureuse d'avoir pu travailler sur ce sujet avec vous. Merci pour votre aide et pour vos encouragements.

A Madame le Docteur Marion Bailhache,

Je te remercie de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail, merci pour ta disponibilité et tes conseils avisés. C'était un plaisir de t'avoir comme directrice de thèse, j'espère avoir l'occasion un jour de travailler à nouveau avec toi.

A Monsieur le Professeur François Dubos,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je vous remercie également de m'avoir accueilli au sein de votre équipe Lilloise d'infectiologie pédiatrique, merci pour votre confiance, votre disponibilité et pour votre soutien. Je suis très heureuse d'avoir la chance de venir apprendre l'infectiologie pédiatrique à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Thierry Lamireau,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, je vous remercie également pour votre enseignement de la gastroentérologie pédiatrique, votre implication auprès des internes et pour votre bienveillance.

A Madame le Docteur Emilie Pauquet,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de premier choix de mon jury. Merci de m'avoir permis avec Marion et Barbara de continuer un peu l'infectiologie pédiatrique cet été. J'espère avoir l'occasion de travailler avec toi à l'avenir.

A ceux qui m'ont aidé pour cette thèse

A Monsieur le Professeur Philippe Lehours, merci de m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse en lien avec CNRCH et avec le Docteur Bessède. Je vous en suis très reconnaissante.

A Elodie Privat, merci d'avoir accepté de participer aux avis des cliniciens depuis le grand Nord ! Merci aussi pour ton énergie et ta super motivation permanente, je suis contente de revenir travailler pas très loin !

A Marion Favier, je te remercie tout comme Emilie, de m'avoir accepté comme première interne de l'équipe d'infectiologie pédiatrique Bordelaise. C'était vraiment chouette d'avoir pu échanger avec toi cet été. Merci également d'avoir participé aux avis des cliniciens et pour ta réactivité.

A Raphael Enaud, je te remercie pour tes précieux conseils, ta disponibilité et ton aide. Merci d'avoir également accepté de participer aux avis des cliniciens.

A Clément Mathieu, je te remercie infiniment pour mes statistiques de dernière minute, au plaisir de continuer à boire des verres avec toi !

A ceux avec qui j'ai travaillé durant mon internat,

A tous les pédiatres, médecins, biologistes, co-internes, externes, puéricultrices, infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, technicien(ne)s de laboratoire... qui ont marqué mes études de médecine de par leur bienveillance et leur humanité.

Merci à l'équipe de pédiatre du CHIC puis du CHIV où j'ai fait mes premiers pas d'étudiante puis d'externe en pédiatrie. Merci à l'équipe de réanimation médicale d'Henri Mondor pour leur incroyable implication auprès des externes.

A Véronique Oyharçabal et Serge Rivera, vous faites partie des pédiatres qui ont vraiment marqué mon internat. C'était vraiment génial de passer du statut d'externe à interne avec vous, merci pour tout ce que vous m'avez appris et merci pour les enfants et tous les autres étudiants d'être d'aussi géniaux pédiatres !

A Astrid Botte, « Ah mais si tu viens de Bordeaux, tu as dû travailler avec la meilleure pédiatre de la terre », je ne compte plus le nombre de fois où j'ai entendu cette phrase chez les ch'tits ! Merci pour ta patience, ta bienveillance et ton humanité. Merci aussi pour tes conseils et pour m'avoir permis de découvrir le grand Nord !

A Olivier Brissaud, je te remercie d'avoir été mon tuteur d'internat, je te suis extrêmement reconnaissante pour ta disponibilité, tes conseils avisés et ton soutien depuis le début.

A Pascal Pillet, merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ta bienveillance.

A Chamouine et toute l'équipe de pédiatrie de Mayotte, merci pour votre accueil, j'ai pleuré deux fois, en arrivant et en partant ! Merci pour votre investissement quotidien auprès des enfants, vous êtes une incroyable équipe avec qui j'ai hâte de revenir travailler.

A toute l'équipe du 5A et au meilleur chef de clinique du monde ☺ Merci François de nous avoir supporté tous les 6 et de m'avoir donné le goût de la pneumo !

A Haude Clouzeau, pour ta bienveillance, ta justesse et tes conseils.

Au Professeur Fayon Mickael pour votre confiance et tout ce que vous m'avez appris.

A l'équipe de choc du 4^{ème} aile 1, merci Hervé pour toutes les CV et tout ce que tu m'as appris avec toujours beaucoup de patience et d'humour, le colocataire te remercie également ! Merci Charles pour la saison 1 et 2 de plus belle la vie de Gonocoque et Syphilis et merci à la meilleure chef de clinique du monde (déjà sont bien ces bretons !). Merci pour tout ce que vous m'avez appris !

Aux Lillois pour votre accueil au pôle Nord !! Merci Marion, Diariatou et François pour tout ce que vous m'avez appris. Merci aussi à l'équipe des urgences pédiatriques. Grâce et Courage, j'ai bien pensé à vous avec les 2300 tasses de café que j'ai dû boire en écrivant cette thèse. J'ai hâte de revenir travailler avec vous !

Au Professeur Laurence Delhaes, merci de vous être investi autant pour que je puisse venir au laboratoire. Je vous en suis vraiment très reconnaissante. C'était un maillon indispensable à mon projet et je suis très heureuse d'avoir la chance de faire ce stage. Merci aux deux meilleurs assistants et à tout le reste de l'équipe ! C'était un vrai plaisir de découvrir le laboratoire avec vous !

Au Professeur Neau, je vous remercie infiniment de m'avoir permis de m'inscrire en DESC et pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A mes co-internes de néonatalogie et de réa. Merci à ceux des urgences et tout particulièrement Lucie, Antoine et Julie. A mes co-internes océan indien, Valentine, Victor, Cloé et les tous les autres, merci pour votre accueil et votre aide et merci pour votre énergie à revendre, les karaokés et tous les autres bons moments ! Merci à la team de choc du 5A avec tic et tac. Aurélie et Iona, c'était un bonheur d'être votre co-interne. Merci à mes co-internes du 4^{ème}, Maxime, Emilie, Henry et mes supers externes pour m'avoir sauvé 258 fois sur la conduite à tenir en cas d'hémorroïde et d'escarre sacré. Rougeole et capSofungine ! Merci Maxime de m'avoir supporté ces six mois, quoi que je doute encore du message en regardant le paquet de chouchou que tu m'as offert en partant. En tout cas, merci pour avoir rangé le bureau, le classeur et la to do list 378 fois ;). Merci à mes co-internes du labo de m'avoir supporté malgré les 258 fois où j'ai dû râler sur ma thèse.

A ma famille et mes amis

A Julie, mon Roc, merci pour ton soutien sans faille, merci d'être arrivée dans ma vie, je souris bêtement toute seule en écrivant ces phrases après 1 mois de dette de sommeil partagée, merci aussi pour les statistiques de dernière minute, merci pour toute l'énergie et le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Merci d'accepter mes projets et de venir avec moi à l'autre bout du monde. Je t'aime.

A Charles, mon petit frère préféré, merci du fond du cœur d'être là aujourd'hui à ma thèse. Merci aussi de continuer à me supporter depuis bientôt 30 ans. Merci d'être presque mon grand frère, tu n'imagines pas à quel point je t'admire.

A Marie, ma petite sœur préférée, merci de continuer à me sauter dans les bras quand j'arrive même si la « fermière » que je suis travaille trop.

A mes parents, sans qui je n'aurais jamais fait médecine mais de l'art moderne ou du théâtre parce que c'était plus fun ! Merci de m'avoir fait confiance tout en me faisant comprendre que j'étais déjà bien trop sur la lune pour devenir astronaute, merci de ne pas avoir douté quand j'ai voulu retourner en P1 après avoir voulu changer, c'est définitivement pédiatre que je voulais faire ☺ !

A mes grands-parents, je pense à vous qui allez me dire à quel point vous êtes fière de votre petite fille. A mes oncles et tantes, mes cousins et à ma marraine, j'espère vous revoir dans le Nord !

A Jeanne et Mathieu, merci de m'avoir accueilli les bras ouverts et encouragé tout au long de cette thèse, merci la petite Agathe de jouer la quasi grande sœur et merci Pauline. Merci les filles pour votre humour et votre énergie et pour m'avoir demandé 450 fois si je m'en sortais de cette thèse. Merci à mes deux, peut-être un jour, futurs beaux-frères pour votre soutien face à la redoutable pression belle-familiale ;) Et merci à mes deux magnifiques petits neveux d'adoption pour votre sourire, vos éclats de rire et votre caractère.

A mes copains du lycée, pour être toujours là après toutes ces fois où je n'ai pas pu venir parce que j'étais de garde, de concours ou de thèse.

A Aurélie, pour tous ces moments passés ensemble, merci d'avoir été là dans tous les moments importants de ma vie depuis qu'on se connaît et d'avoir supporté mes 350 prises de tête et incertitudes (et tout le reste !) tout au long de mes études de médecine. Merci aussi de me faire autant pleurer de rire quand on est ensemble et de faire tomber mes œillères à chaque fois que j'arrive chez toi !

A Crecre, Crevette, Céline, Madame Burgos, je suis tellement heureuse que tu sois venue aujourd'hui et de te compter parmi mes amis. Merci pour tous ces moments partagés. Merci Toinou, big papa gâteau, et bravo les gars pour ce petit trésor qu'est Auxane ☺.

A Tristan, de m'avoir fait visiter Barcelone après la P1 et Shanghai après la D4, maintenant va falloir que je vienne voir le pays du gruyère ! Merci infiniment d'être là aujourd'hui et pour cette amitié précieuse. Merci Cha de le rendre aussi heureux, t'es vraiment au top !

A Kim, pour le Vélocyaptor, le compagnon de bus, la colloc et l'escapade en chine ! Merci aussi d'être venu jusque-là.

Pauline, Clémentine, Apo, Agathe (et vos pièces rapportées) pour toutes ces soirées mémorables, au coin du feu, et les week-end qu'on arrive encore à se faire !

A mes copains de la fac,

A Gaëlle, pour tous les bons moments, ma coloc de rêve, co-meurtrière de cactus et mon inégalable marraine. Merci Brendan pour les crêpes. J'ai hâte que vous fassiez pleins de p'tits bretons ☺.

A Pierrot à qui on ne peut jamais dire non, je ne sais toujours pas comment après une tape sur l'épaule je me suis retrouvée à te succéder (toi et tes trois drôles de dames) pour présenter l'utilisation des préservatifs féminins dans le hall de la fac ! Merci pour ton humour et ton goût des bonnes choses. A Quiterie pour ton stoïcisme à toute épreuve. Bon y'a pas à dire y'avait quand même que vous pour vous marier le week-end de ma thèse ! A Anne, votre magnifique « drama girls ».

A Hélène, pour ta délicatesse et ton art de la poésie. Bon en attendant droite droite droite droite, c'est toujours demi-tour !

A Fatou, ce Roc incroyable, merci pour ton énergie inégalable, quand j'avais un coup de mou pendant l'écriture, je t'imaginai en coach personnel et c'était assez efficace en général ! Bravo à Ricard et toi pour ce magnifique petit Joshua, j'ai hâte de venir voir sa bouille.

A Emie, pour ton incroyable gentillesse et ton énergie pour aider la terre entière.

A Aude, pour ta folie et tous les bons moments passés.

A Etienne, pour les années Rock.

A Georges, pour le théâtre. T'as bien raison, chaque instant est un jeu, je penserai fort à toi pendant ma soutenance, merci pour tous ces moments fort en émotions et tout le cœur que tu donnes à transmettre ton savoir, merci pour les bouffées d'oxygène pendant l'année concours, mon gros pincement au cœur d'avoir quitté Paris.

A mes copains d'après,

A Aurélie, merci pour la danse sur le bar à la fermeture de la soirée d'accueil des internes et à toutes les autres :D (et ne t'avise pas de dire que je suis Marseillaise !). C'était vraiment cool de t'avoir comme co-interne et acolyte d'internat. Et dire qu'on a failli habiter sur une péniche !

A Justine, je n'ai pas les mots pour te dire merci. On en rencontre rarement deux comme toi dans une vie. Et merci « bébou d'amour » de la rendre si heureuse.

A Benjamin.

A Simon, Aude, Charles, pour les soirées à Biarritz. A Simon, pour avoir supporté la musique de twin peaks et moi-même. A Margaux, pour toutes tes (bonnes) idées et bons plans.

A Guillaume, pour révolutionner chaque jour la médecine interne. Chouette acolyte, le torse bombé mais sur qui on peut compter comme garde du corps !

A Lucie, pour avoir été ma super acolyte d'un été, pour ton caractère et toute les soirées et les rires partagé ensemble.

A Antoine, pour la force tranquille, merci de m'avoir appris à faire un nœud de huit avec la technique du petit lapin.

A Peuchère, pour avoir entraîné Julie à supporter quelqu'un en thèse. Merci de t'infiltrer discrètement comme amis de mes amis, ta carrière d'agent secret est ratée mais j'espère que tu vas continuer à rester pas trop loin.

A Camille, Maxime, Marianne et Vahité, merci pour votre accueil chez les Lillois !

A Valentine, pour ta bonne humeur et ton humour à toute épreuve, merci pour toutes tes histoires et le point sur chaque dernière actualité, spéciale dédicace à tonton la bonne blague ;)

A ma pédiatre.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	9
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Partie I : Évaluation du test de diagnostic rapide immuno-enzymatique CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ pour la détection des <i>Campylobacter</i> spp. dans les selles	12
I. Généralités sur les Campylobacters	13
A. Histoire et Taxonomie	13
B. Épidémiologie.....	13
C. Caractéristiques microbiologiques	14
D. Les différentes espèces de Campylobacter	15
E. Réservoir et transmission	15
F. Surveillance et prévention	16
G. Pathogénie	17
H. Clinique.....	19
I. Complications.....	20
J. Antibiothérapie	21
K. Évolution de la résistance des Campylobacters aux antibiotiques	23
II. Méthode de détection des Campylobacters au laboratoire	25
A. La coproculture	25
B. Les méthodes indépendantes de la culture	26
III. Contexte de l'étude	33
IV. Article	34
V. Discussion	43
Partie II : Impact de la mise en place en routine du nouveau TDR CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ sur la prise en charge des enfants suspects de diarrhées bactériennes aux urgences pédiatriques.	46
I. La diarrhée en pédiatrie : épidémiologie et définition	47
A. Épidémiologie.....	47
B. Définition.....	48
II. Prise en charge d'une diarrhée d'allure infectieuse aux urgences pédiatriques	49
A. Démarche diagnostique	49
B. Examens complémentaires	50
C. Prise en charge thérapeutique	52
D. Complications.....	56
III. Justification de l'étude	57
A. Problématique.....	57
B. Objectifs	58
IV. Matériels et méthodes	59
V. Résultats	65
A. Diagramme de Flux (Figure 8.)	65
B. Principales caractéristiques de la population.....	66
C. Caractéristiques de la population en fonction des deux périodes	68

D. Objectif principal	70
E. Objectifs secondaires	70
F. Concordance de l'avis des experts	79
VI. Discussion	80
VII. Bibliographie.....	92
Annexes	100
Annexe 1 : protocole du CHU de Bordeaux sur la conduite à tenir devant une diarrhée aiguë.....	100
Annexe 2 : Type, dose et durée d'antibiothérapie envisageable en probabiliste pour les infections à <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> et <i>Yersinia spp</i> (48)(47)(50).....	104
Annexe 3 : Caractéristiques des patients avec une infection à <i>Campylobacter spp.</i>	105
Titre et résumé en anglais.....	107

Liste des abréviations

ARN	Acide Ribonucléique
C3G	Céphalosporine de 3ème génération
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CNRCH	Centre National de Référence des Campylobacters et Helicobacters
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EHEC	<i>Escherichia coli</i> entérohémorragiques
EIA	<i>Enzyme ImmunoAssay</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
ESPID	<i>European Society for Pediatric infectious Diseases</i>
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enterotoxinogène
GEA	Gastro-Entérite Aiguë
GPIP	Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TIAC	Toxi-Infection Alimentaire Collectives

Liste des tableaux

Tableau 1. Évolution de la résistance des <i>Campylobacters</i> aux antibiotiques de 2004 à 2018 parmi les souches de <i>Campylobacters</i> isolées dans les laboratoires partenaires du CNRCH (20).	24
Tableau 2. Principaux avantages et inconvénients des principales techniques de détection des <i>Campylobacters</i> dans les selles	33
Tableau 3. Indications des examens complémentaires microbiologiques dans le cadre des diarrhées bactériennes en fonction des différentes sociétés savantes françaises, européennes et américaines.	51
Tableau 4. Indications de traitement des infections à <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> et <i>Yersinia spp.</i> en fonction des sociétés savantes (48)(47)(50).	55
Tableau 5. Objectifs du traitement des infections à <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> et <i>Yersinia spp.</i> (47)(49)(117)(118).....	55
Tableau 6. Principales caractéristiques de la population.....	67
Tableau 7. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des enfants en fonction des deux périodes d'étude.	69
Tableau 8. Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée ou non en fonction des deux périodes	70
Tableau 9. Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée ou non en fonction des deux périodes chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à <i>Campylobacter spp.</i> ...	71
Tableau 10. Indication d'antibiothérapie chez les enfants avec une coproculture positive à <i>Campylobacter spp.</i> sur la période 1 (Avant TDR).	72
Tableau 11. Indication d'antibiothérapie chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à <i>Campylobacter spp.</i> sur la période 2 (Avec TDR).	72
Tableau 12. Antibiotique prescrit et motif chez les enfants avec une coproculture négative ..	73
Tableau 13. Facteurs associés à une prise en charge thérapeutique étiologique inappropriée : analyse univariée, n = 272	74
Tableau 14. Facteurs associés à une prise en charge thérapeutique étiologique inappropriée : analyse multivariée, n = 272	74
Tableau 15. Taux de prescription d'antibiotique et type d'antibiotique prescrit en fonction des deux périodes.....	75
Tableau 16. Taux de prescription d'antibiotique et antibiotiques prescrits en fonction des deux périodes chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à <i>Campylobacter spp.</i> ...	75
Tableau 17. Prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique	76
Tableau 18. Prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à <i>Campylobacter spp.</i>	77
Tableau 19. Délai entre la coproculture et le début d'une antibiothérapie en fonction des deux périodes chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à <i>Campylobacter spp.</i> ...	77
Tableaux 20. Informations sur le TDR lors de la période 2	79

Liste des figures

Figure 1. Campylobacters à l'examen direct après coloration de Gram (26)	14
Figure 2. Principaux réservoirs et mode de transmission des Campylobacters	16
Figure 4. Exemples de géloses sélectives (60).....	26
Figure 5. Illustration des différentes étapes du test ELISA.....	27
Figure 6. Illustration du principe du test immunochromatographique.....	28
Figure 7. Illustration des différentes étapes de réalisation du test CAMPYLOBACTER QUICK CHEK™ et de son principe	29
Figure 8. Diagramme de Flux	65

**Partie I : Évaluation du test de diagnostic rapide
immuno-enzymatique CAMPYLOBACTER QUIK
CHEK™ pour la détection des *Campylobacter spp.*
dans les selles**

I. Généralités sur les Campylobacters

A. Histoire et Taxonomie

Campylobacter vient du grec kampulos qui signifie « incurvé » et bacter « bâtonnet » (1). Ces bactéries spiralées ont été initialement décrites par Theodor Escherich en 1886 (2)(3). D'abord isolées en médecine vétérinaire, elles ont été associées pour la première fois chez l'homme à une infection d'origine alimentaire en 1938 suite à la distribution par erreur de lait cru dans deux établissements pénitentiaires de l'Illinois aux États-Unis (4). En 1977, Skirrow *et al.* ont développé un milieu sélectif permettant l'isolement de nombreuses espèces. Ces bactéries ont ensuite rapidement été reconnues comme une cause commune de gastro-entérite aiguë (GEA) bactérienne (5)(6). Grâce aux avancées de la biologie moléculaire, le premier séquençage complet du génome d'une souche de *Campylobacter jejuni* (NCTC11168) a été publié en 2000 (7).

Le genre Campylobacter appartient à la famille des *Campylobacteraceae*, à l'ordre des *Campylobacterales*, à la classe des *Epsilonproteobacteria* et au phylum des *Proteobacteria* (8). Ce genre Campylobacter comprend 34 espèces et 14 sous-espèces. Elles ne sont pas toutes pathogènes chez l'homme (9).

B. Épidémiologie

L'infection à *Campylobacter spp.* est la première cause de GEA d'origine bactérienne chez l'enfant de moins de 5 ans dans le monde et la 5^{ème} cause de mortalité liée à la diarrhée dans cette tranche d'âge (10)(11). Il s'agit de l'une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde ces 100 dernières années (8). En France comme en Europe, il s'agit de la principale cause d'infection bactérienne d'origine alimentaire devant la salmonellose (12)(13). L'incidence des campylobactérioses est en augmentation aussi bien dans les pays à haut revenu qu'à faible revenu où l'infection à *Campylobacter spp.* est souvent endémique (8)(14). Dans les pays à haut revenu, il est difficile de savoir si cette augmentation n'est pas liée, au moins en partie, à l'amélioration des méthodes de diagnostic et notamment à l'apparition de nouveaux tests de diagnostic indépendants de la culture (15). Cependant, l'incidence réelle des infections à *Campylobacter spp.* est mal connue et le nombre de cas est probablement largement sous-estimé (16). L'European Food Safety Authority (EFSA) estime que le nombre réel de cas de campylobactériose en Europe serait de neuf millions par an avec un coût d'environ 2,4 milliards d'euros chaque année (13)(17). En France, il s'agit de la 1^{ère} cause d'hospitalisation et de la 3^{ème}

cause de décès secondaire à une infection d'origine alimentaire (18). De manière générale dans les pays à haut revenu la mortalité est très faible. En Europe la mortalité rapportée est autour de 0,3 % (13). Les infections à *Campylobacter coli* et *C. jejuni* peuvent toucher les patients de tous âges mais leur incidence est particulièrement élevée chez les enfants de un an à quatre ans (19)(20)(21). En 2019, 28,2 % des souches envoyées au Centre National de Référence des Campylobacters et Helicobacters (CNRCH) avaient été isolées chez des enfants de moins de 15 ans (20). L'incidence de la campylobactériose est plus élevée chez les hommes et dans les pays européens, l'incidence des infections à *C. jejuni* et *C. coli* augmente les mois d'été (19)(20). Une recrudescence est également observée au début de l'automne et il existe également un pic hivernal, bien que plus faible, entre la semaine 52 et la semaine 1. Ce pic pourrait être expliqué par la consommation de volaille lors des fêtes de Noël et nouvel an et/ou par l'augmentation des voyages internationaux sur cette même période de vacances (13). Les destinations les plus à risque de campylobactériose en retour de voyage sont l'Afrique, l'Amérique centrale et du sud et l'Asie bien qu'en Europe la majorité des contaminations sont autochtones (13)(22)(23)(24).

C. Caractéristiques microbiologiques

Les Campylobacters sont des bacilles gram négatif mobiles, non sporulés, de forme incurvée, spiralée ou hélicoïdale (Figure 1). Ils mesurent 0,2 μm à 0,9 μm d'épaisseur sur 0,5 μm à 5 μm de long et la majorité des espèces possèdent un flagelle polaire unique qui facilite leur déplacement (5)(25). L'environnement nutritionnel nécessaire à leur croissance est complexe. Ils utilisent classiquement des acides aminés et des acides organiques comme source de carbone et non des sucres. La majorité des espèces ont un métabolisme microaérobie et nécessitent donc une atmosphère avec une pression partielle en oxygène basse (entre 1 % et 15 %) pour se multiplier (5).



Figure 1. Campylobacters à l'examen direct après coloration de Gram (26)

D. Les différentes espèces de Campylobacter

On distingue trois grands groupes de Campylobacter de par leurs exigences de différentes conditions de culture. le groupe thermotolérant comprend notamment *C. jejuni* et *C. coli*. Leur température idéale de pousse se situe entre 40°C et 42°C. *C. jejuni* est l'espèce la plus fréquemment impliquée dans les GEA bactériennes. *C. coli* est responsable de 1 % à 25 % des cas de GEA bactériennes selon les études (25)(27). Le groupe fetus se caractérise par une température de pousse inférieure, autour de 25°C (5). *Campylobacter fetus* est principalement responsable d'infections invasives (5)(20). Les infections périnatales à *C. fetus* sont rares mais graves (28). Les Campylobacters du groupe anaérobie exigent moins de 1 % d'oxygène pour pousser. Ce groupe comprend principalement des espèces saprophytes de la cavité buccale de l'homme comme *Campylobacter curvus* (5).

En France, en 2019, *C. jejuni* représentait 83,4 % des souches isolées par les laboratoires partenaires du CNRCH, *C. coli* 13,6 % et *C. fetus* 1 %. Ce dernier était principalement isolé dans les hémocultures. Des souches de *C. lari*, de *C. upsaliensis* et de Campylobacters plus rares ont également été isolées (20). Ces espèces considérées comme « émergentes » ont été associées dans la littérature à des cas de GEA mais aussi de bactériémies et à des complications extra-intestinales diverses (25).

E. Réservoir et transmission

Le principal réservoir des *Campylobacter spp.* est le tube digestif des oiseaux sauvages et domestiques, notamment les volailles. On peut également retrouver différentes espèces de *Campylobacter spp.* dans le tube digestif des ovins, bovins et porcins mais aussi des animaux de compagnie comme les chiens et chats et certains rongeurs. La majorité des espèces de *Campylobacter spp.* ne sont pas pathogènes pour les animaux. Elles font partie de la flore commensale de leur tube digestif et peuvent être transférées dans d'autres organes lors de l'abattage des animaux destinés à la consommation alimentaire (27).

La campylobactériose est donc une zoonose (12). La volaille consommée crue ou insuffisamment cuite est une source majeure de campylobactériose (5)(13)(24)(29)(30). La contamination d'autres denrées alimentaires peut survenir lors du stockage des aliments contaminés ou de la préparation des repas. En cuisine, l'exemple typique de la contamination croisée est celui de l'utilisation pour préparer des crudités, d'une planche non ou mal lavée, qui a servi à couper le poulet cru. Les animaux peuvent également être responsables de la

contamination de leur environnement car les *Campylobacters* peuvent survivre plusieurs semaines sans se multiplier en milieu aqueux à basse température. L'eau potable peut être contaminée en cas de défaut de chloration du réseau d'adduction (5). Le lait peut être également contaminé suite à un contact avec du fumier ou l'infection d'un pis. Le processus de pasteurisation permet de décontaminer ce lait (5)(31). Enfin, les fruits, les légumes ou les coquillages ayant été en contact avec de la terre ou de l'eau contaminée par des matières fécales d'animaux peuvent également être source d'infection (32). Même si des épidémies d'origine hydrique, alimentaire ou via le contact avec des animaux peuvent survenir, la majorité des cas de campylobactériose sont des cas sporadiques (12)(27)(29)(33). La transmission interhumaine n'est pas habituelle, elle est principalement décrite chez les jeunes enfants et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (21)(34). La Figure 2 synthétise les principaux réservoirs et mode de transmission des *Campylobacters*.

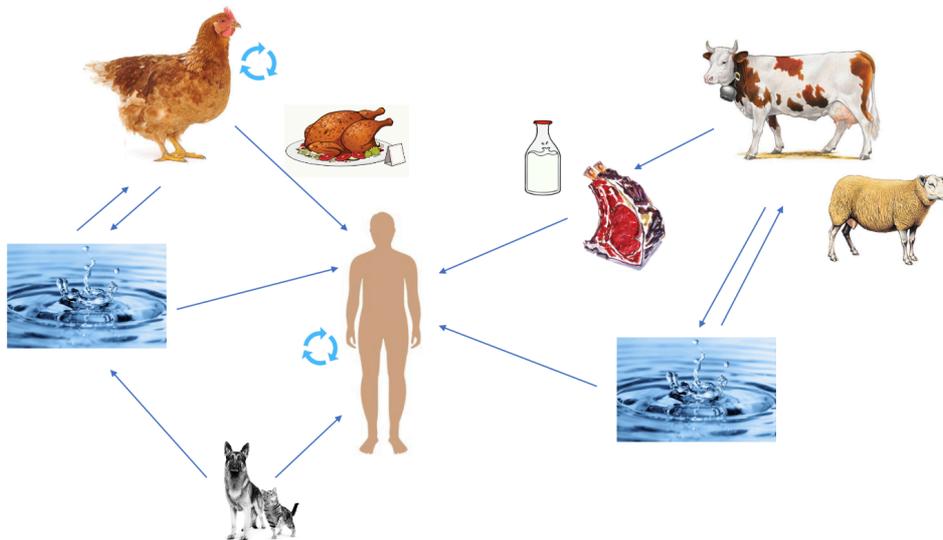


Figure 2. Principaux réservoirs et mode de transmission des *Campylobacters*

F. Surveillance et prévention

L'infection à *Campylobacter* est reconnue par la réglementation européenne comme un danger zoonotique. La directive du parlement européen 2003/99/ EC impose aux états membres une surveillance de cette zoonose (35). Ces données sont analysées tous les ans par l'EFSA et l'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) (13). La campylobactériose n'est pas en France une maladie à déclaration obligatoire en dehors des cas de Toxi-Infection Alimentaire Collectives (TIAC) (33). En France, la surveillance de la campylobactériose en pathologie humaine est assurée par le CNRCH situé au Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux en lien avec un réseau de laboratoires hospitaliers et libéraux (20). La Direction

générale de l'alimentation et la direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes sont responsables de la surveillance et du contrôle des denrées alimentaires en association avec le Laboratoire National de Référence (LNR). La prévention des infections à *Campylobacter* repose sur des mesures d'hygiène à appliquer tout le long des chaînes de production des denrées alimentaires, aussi bien lors de l'élevage que lors de l'abattage et dans les ateliers de transformations. La vigilance doit persister jusque dans la cuisine du consommateur car en France 76 % du poulet de chair distribué est contaminé (35)(36). La viande doit être cuite à cœur et à plus de 65°C avec une attention particulière lors de la cuisson au barbecue de la bonne cuisson à cœur. Afin d'éviter la contamination croisée, le lavage des mains, des surfaces et des ustensiles de cuisine après manipulation de la viande crue est indispensable. De la même manière, les viandes de volaille, de porc et de bœuf crues doivent être conservées séparément des autres aliments dans le réfrigérateur (12)(35).

G. Pathogénie

La pathogénie des *Campylobacters* dépend de nombreux éléments intrinsèques à la bactérie et à l'hôte. À partir d'études menées chez des volontaires sains et d'observations de foyers épidémiques, on estime qu'une entérite est possible à partir de l'ingestion de 500 micro-organismes (21). Cependant, la relation entre l'inoculum bactérien dans le tube digestif et l'apparition de manifestations cliniques dépend de la souche (8). Une acidité gastrique réduite peut favoriser l'infection à *Campylobacter* car ces bactéries y sont sensibles (5). Après leur passage gastrique, de nombreux facteurs de virulence permettent la colonisation de l'intestin grêle, l'adhérence aux cellules épithéliales de l'iléon distal et du colon puis leur invasion. Le flagelle des *Campylobacters* et son chimiotactisme lui permettent de traverser la couche de mucus épaisse qui tapisse les cellules épithéliales. Des protéines de surfaces permettent ensuite l'adhésion aux cellules hôtes puis la synthèse d'autres protéines permet l'internalisation de la bactérie dans cette cellule épithéliale et le réarrangement de son cytosquelette. Lors de ce processus, les *Campylobacters* semblent échapper à l'immunité innée du fait d'une stimulation inefficace des *Toll-Like Receptor 5* et *Toll-Like Receptor 9*. La translocation à travers l'épithélium intestinal peut être selon les espèces, paracellulaire ou transcellulaire. La destruction des jonctions serrées entraîne une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (5)(37). Certaines espèces comme *C. coli*, *C. jejuni* et *C. fetus* sont capables de produire une toxine appelée *cytolethal distending toxin* (CDT). Après endocytose puis translocation jusqu'au noyau cellulaire la CDT provoque des cassures au niveau des doubles brins d'ADN grâce à son

activité DNase et peut entraîner l'apoptose de la cellule hôte (38)(39). Cette toxine joue un rôle dans l'inflammation intestinale et serait également associée à un risque à long terme de cancer colorectal (40). *C. fetus* est capable d'échapper à la phagocytose grâce à une protéine de surface empêchant sa fixation au facteur C3b du complément (5). Les lésions cellulaires et l'inflammation locale se traduisent histologiquement par un œdème, une infiltration de la lamina propria par des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des abcès de crypte. La phase d'invasion peut se compliquer d'une translocation digestive avec lymphadénite voire dissémination extra-intestinale (5)(37). La Figure 3 schématise les différentes étapes potentiellement impliquées dans la pathogénicité des Campylobacters.

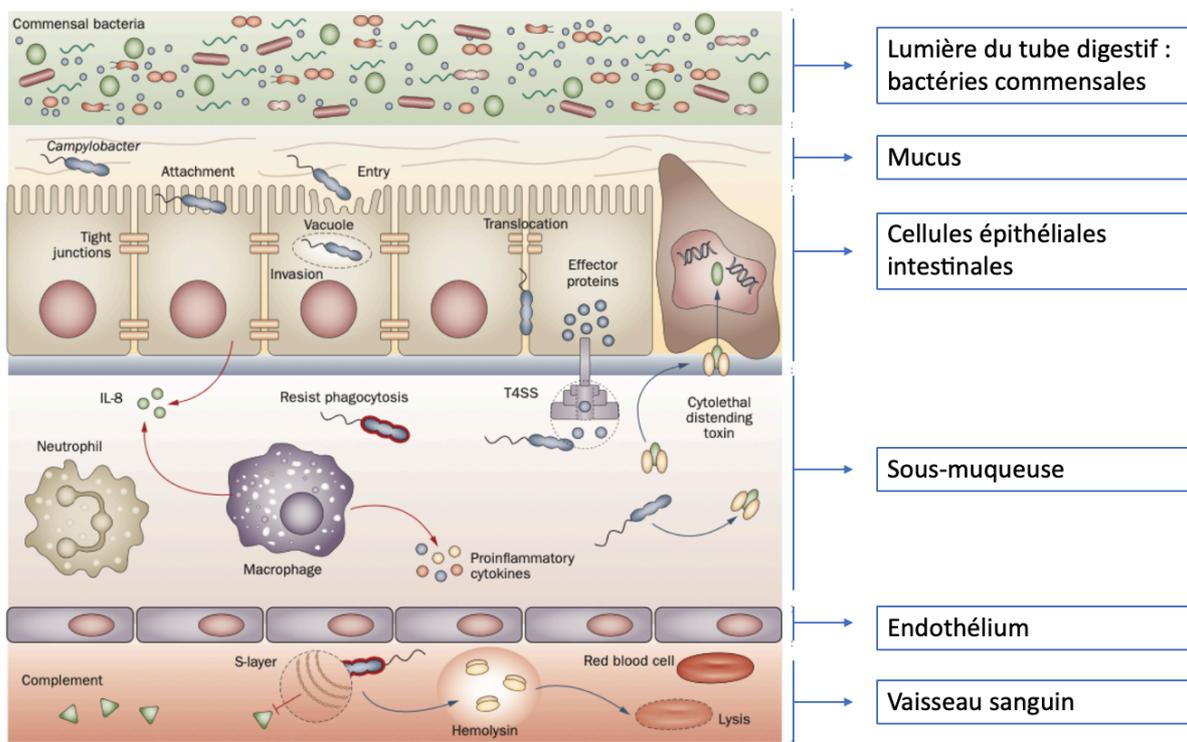


Figure 3. Pathogénie des Campylobacters, de la colonisation du tractus intestinal à la dissémination systémique. Les Campylobacters ont la capacité de se déplacer dans le mucus intestinal, ils adhèrent ensuite aux cellules épithéliales intestinales puis s'internalisent. Cette phase est appelée phase d'invasion. Certaines espèces, comme *C. fetus*, ont la capacité de traverser l'épithélium intestinal par voie transcellulaire. D'autres espèces le traversent par voie paracellulaire après destruction des jonctions serrées. Certaines espèces comme *C. coli* et *C. fetus* sont capables de produire des protéines effectrices appelées *Type IV Secretion Systems* (T4SS) perturbant le fonctionnement des cellules épithéliales intestinales. La couche S ou *S-layer* des *C. fetus* leur permet d'échapper à la phagocytose. De nombreux Campylobacters sont capables de générer la toxine CDT pouvant atteindre le noyau des cellules épithéliales et générer des lésions au sein de l'ADN. D'autres toxines comme les hémolysines peuvent être responsables d'une anémie hémolytique (37).

Il existe une réponse immunitaire humorale avec une augmentation rapide des immunoglobulines A dans les deux premières semaines après le début de l'infection puis une diminution sur plusieurs mois. Les immunoglobulines G et immunoglobulines M augmentent

plus lentement. L'hypogammaglobulinémie est un facteur de risque d'infection sévère et prolongée. Le rôle de l'immunité cellulaire est moins bien connu mais l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est également un facteur de risque d'infection sévère et prolongée à *Campylobacter* et est associée à un taux plus élevé d'infections extra-intestinales (8)(21). Chez les patients immunocompétents, l'infection par *Campylobacter* semble fournir une immunité, au moins partielle, contre une infection future, en particulier par la même souche (21). Le niveau de protection que confère un premier épisode contre une récurrence dépend de la souche de *Campylobacter* (8). Dans les pays à faible revenu où la campylobactériose est endémique, les enfants sont protégés à la naissance et pendant quelques mois par les immunoglobulines maternelles. Par la suite, la contamination est souvent précoce et les enfants semblent acquérir progressivement une immunité protectrice avec un rapport maladie/infection qui diminue avec l'âge. Dans ces pays il existe un taux important d'excréteurs asymptomatiques (8)(21)(41).

H. Clinique

La durée d'incubation est de un à sept jours avec une moyenne de trois jours (8). Un inoculum élevé peut réduire cette durée. La sévérité de l'entérite peut varier d'une diarrhée légère à une dysentérie franche et dépend de la souche (8). Les symptômes sont non spécifiques de l'infection à *Campylobacter*. Ils peuvent comporter des douleurs abdominales et des diarrhées liquidiennes glaireuses et ou sanglantes. La fièvre est en général modérée et les symptômes généraux sont variables et souvent moins intenses que lors des infections à *Salmonella spp.* et *Shigella spp.* (5). Les nausées et vomissements sont peu fréquents car l'atteinte gastrique est rare (12). En général, il s'agit d'une maladie bénigne avec une évolution favorable en 24h à 48h. La majorité des personnes sont guéries en une semaine (12)(32). L'excrétion asymptomatique dure en moyenne deux à trois semaines mais elle peut s'étendre de trois jours à plusieurs mois. Elle est plus longue chez les jeunes enfants et les immunodéprimés (21).

Les infections périnatales sont rares mais graves. Ces infections peuvent être responsables de fausse couche, prématurité, sepsis sévère, méningite ou GEA néonatale grave avec notamment des selles très sanglantes. La contamination par *C. jejuni* peut se faire lors du passage de la filière génitale maternelle qui peut être colonisée quand la mère est infectée (5)(21). *C. fetus* a une affinité élevée pour le placenta mais est rarement responsable en pathologie humaine de chorioamniotite (5)(28).

I. Complications

En plus du risque de déshydratation liée à la diarrhée, l'infection à *Campylobacter* peut également être responsable de nombreuses complications infectieuses et post infectieuses. Elles sont rares mais potentiellement graves. En France, on estime que les complications infectieuses concernent moins d'une personne sur 100 (27). La translocation digestive est possible mais la bactériémie est rare car, excepté pour *C. fetus*, la majorité des espèces de *Campylobacter* impliquées en pathologie humaine sont très sensibles au pouvoir bactéricide du sérum (5). Les facteurs de risque d'invasivité rapportés chez l'enfant sont l'immunodéficience, les pathologies malignes, la prématurité extrême et les maladies chroniques associées à la malnutrition (42). Dans ce cas, la bactériémie n'est pas toujours associée à des symptômes gastro-intestinaux. Certaines souches particulièrement virulentes peuvent également être responsable de bactériémie chez les nourrissons en bonne santé (42). La dissémination systémique peut être responsable de localisations secondaires. Parmi les localisations extra-intestinales décrites, on retrouve, entre autre, des cas de méningites, d'abcès cérébraux, de spondylodiscites, d'ostéomyélites et de pseudo-anévrysmes septiques, de thrombophlébites septiques ou d'endocardites (5)(12)(21). Les complications locales et régionales sont très rares mais possibles. Des cas de mégacôlon toxique, d'appendicite et de péritonite ont été décrits (5).

Concernant les complications post-infectieuses, des arthrites réactionnelles compliqueraient de 2,9 % à 16 % des infections à *Campylobacter*. selon les études (8)(21)(43). Ces arthrites sont généralement oligo-articulaires, asymétriques et touchent principalement les genoux. Cette complication est plus fréquente chez les adultes et chez les personnes HLA B27 positives (8)(21). Un quart de ces arthrites évolueraient vers une spondylarthropathie (16).

La complication post infectieuse la plus grave est le syndrome de Guillain-Barré. Il s'agit d'une paralysie flasque progressivement ascendante associée à une aréflexie. En France cette polyradiculonévrite aiguë concerne environ 1700 personnes par an et complique 0,2 à 1 infection à *Campylobacter* sur 1000 (12)(44). À l'échelle mondiale, on estime que la campylobactériose est responsable d'environ un tiers des cas de polyradiculonévrite aiguë (16). Le recours à des soins intensifs est nécessaire pour 20 % des sujets et le taux de mortalité est compris entre 3 % et 10 % dans les pays à haut revenu (7). Cette complication est responsable de séquelles neurologiques majeures dans 15 % à 22 % des cas (27). Le mécanisme physiopathologique principal semble être un mimétisme moléculaire entre le lipo-

oligosaccharide de la paroi de certaines souches de *C. jejuni*, en particulier celles du sérotype 019, et le ganglioside GM1 que l'on retrouve sur la gaine de myéline des nerfs périphériques. Les anticorps produits pourraient jouer un rôle dans les formes démyélinisantes (5). Le syndrome de Miller-Fisher pourrait également être lié à un mécanisme de mimétisme moléculaire entre les lipo-oligosaccharides de *Campylobacter* et le ganglioside GQb1 que l'on retrouve dans la myéline des nerfs crâniens (21).

Le syndrome de l'intestin irritable se développe chez jusqu'à 36 % des patients atteints de campylobactériose dans les uns à deux ans suivant l'infection. Le risque semble être plus élevé lorsque le tableau clinique initial est plus sévère (16)(45). L'infection à *Campylobacter* a été associée à un sur-risque de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) et pourrait être associée à un risque augmenté de cancer colorectal et de maladie cœliaque (8)(46). D'autres complications post infectieuses plus rares ont également été décrites telles que des péricardites, myocardites, érythème noueux, glomérulonéphrites aiguës, encéphalites et anémies hémolytiques (21).

J. Antibiothérapie

Elle est recommandée pour les infections sévères et les formes dysentériques d'infection à *Campylobacter*, particulièrement à la phase initiale (47)(48). Son intérêt est modeste, elle permet de diminuer la durée de la diarrhée avec un effet plus marquée lorsqu'elle est débutée dans les trois premiers jours. Elle permet également de diminuer la durée d'excrétion fécale des *Campylobacters* (49). L'hospitalisation et le retour en crèche sont des indications de traitement précoce afin de limiter les contaminations secondaires (47)(48). Les diarrhées prolongées doivent également être traitées (21)(50).

Quand le traitement est indiqué, l'antibiothérapie recommandée en première intention chez l'enfant est l'azithromycine per-os (47)(48)(50). Il s'agit d'un macrolide semi-synthétique formé en modifiant l'érythromycine, afin de palier à ses limites en termes de pharmacocinétique/pharmacodynamique, de tolérance et de spectre (51). L'azithromycine présente ainsi une meilleure biodisponibilité orale (37 %) et est plus stable vis-à-vis de l'acidité. Cela permet son ionisation au sein des lysosomes acides des globules blancs et donc son piégeage en intracellulaire où sa concentration peut être jusqu'à 1000 fois supérieure à la concentration plasmatique (51)(52). L'azithromycine se distribue dans tout l'organisme en

dehors du parenchyme cérébral et du liquide céphalorachidien (53). Sa libération se fait lentement à partir du compartiment intracellulaire, en partie en lien avec le renouvellement des PNN, et sa demi vie d'élimination est longue (40 heures à 68 heures) permettant son administration en prise unique et une durée de traitement courte. La molécule est ensuite éliminée sous forme inchangée majoritairement dans les selles (52).

Concernant son mécanisme d'action, l'azithromycine se lie de façon réversible au domaine V de l' Acide Ribonucléique (ARN) ribosomique 23s de la sous unité 50s du ribosome bactérien. Cette liaison empêche l'élongation et donc la synthèse des protéines (51)(54).

L'azithromycine présente un large spectre d'activité anti bactéries gram-positives et également une activité contre quelques bactéries gram-négatives communautaires contre lesquelles elle présente une meilleure activité que l'érythromycine (55). Cette molécule présente l'avantage d'être également active sur *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica* et *Shigella spp.* (51).

Plusieurs mécanismes de résistance à l'azithromycine ont été décrits. Le principal mécanisme en cause dans la résistance des Campylobacters à l'azithromycine est la modification de la cible, c'est-à-dire du site de liaison de l'azithromycine à l'ARN ribosomique bactérien. L'altération du site de liaison à la sous unité 23s peut être secondaire à des mutations dans une ou plusieurs copies des gènes codant pour l'ARN ou les protéines ribosomiques. Une méthylation de la cible peut aussi empêcher sa liaison à l'azithromycine. Cette méthylation est médiée par des gènes de la famille de *l'erythromycin ribosom methylase (erm)* (51)(54). La méthylation de la sous unité 23s de l'ARN ribosomique des Campylobacters est médiée par *erm(B)*. Ce gène est transférable via des plasmides d'une souche à l'autre et est généralement présent sur les îlots génomiques de résistance multiple aux médicaments (MDRGI). Ce mécanisme de résistance émergent a été décrit pour la première fois en Chine en 2014 chez une souche de *C. coli* lui concédant un haut niveau de résistance à l'azithromycine (56). Il a également été décrit plus récemment chez des isolats de Campylobacters provenant d'animaux en Europe (57)(58).

En cas de bactériémie ou de localisation secondaire, le traitement repose sur une bi-antibiothérapie parentérale associant des β -lactamines (amoxicilline-acide clavulanique ou carbapénème) ou des fluoroquinolones à de la gentamicine. Les fluoroquinolones seront à favoriser en cas d'infection ostéo-articulaire et uniquement si le Campylobacter est sensible à cet antibiotique (5). Un traitement de 7 à 14 jours peut être proposé en cas de complication ou chez les patients immunodéprimés (21).

Les Protéines de Liaison des Penicillines (PLP) des Campylobacters présentent une faible affinité pour de nombreuses classes de β -lactamines. Il existe en plus un défaut de pénétration de ces antibiotiques à l'intérieur des Campylobacters leur conférant une résistance naturelle vis-à-vis de ces molécules dont font partie les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) (9). Par ailleurs, l'acide clavulanique présente une activité propre contre les Campylobacters (20).

K. Évolution de la résistance des Campylobacters aux antibiotiques

Malgré des mesures visant à limiter l'utilisation des quinolones en thérapeutique animale mises en place depuis 1999 en Europe, la résistance des Campylobacters à ces molécules ne cesse d'augmenter aussi bien chez l'homme que chez l'animal (58)(59). Des taux de résistance avoisinant les 90 % ont été rapportés en Chine et au Japon (56). Le taux de résistance à l'érythromycine des Campylobacters retrouvés chez l'homme en France et en Europe ne connaît heureusement pas la même augmentation. En France, le taux de souche de *C. jejuni* et *C. coli* résistantes à l'érythromycine semble stable depuis le début de la surveillance de la résistance en 1986 (Tableau 1). Des taux de résistance plus importants, atteignant 4.9 % pour le *C. jejuni* et de 24.8 % pour les autres Campylobacters, ont été rapportés au Pérou parmi 800 isolats identifiés chez des enfant de moins de cinq ans. La quasi-totalité des isolats résistants à l'azithromycine étaient aussi résistants à la ciprofloxacine. Au Pérou, l'utilisation des antibiotiques comme stimulateur de croissance n'est pas réglementé et ceux-ci sont accessibles facilement en vente libre (56). Des taux de résistances à l'érythromycine encore plus inquiétants ont été rapportés chez des isolats de *C. coli* provenant de poulets en Espagne et en Chine (56). La sélection de souches de Campylobacters résistantes aux antibiotiques a été associée à l'utilisation d'antibiotiques dans les élevages et non à leur utilisation en pathologie humaine. La réglementation européenne encadre la surveillance de la résistance des zoonoses aux antimicrobiens. La surveillance biannuelle de la résistance de *C. jejuni* chez les poulets et les dindes est obligatoire (56)(58). L'évolution depuis 2004 en France du taux de résistance aux différents antibiotiques potentiellement utilisés dans le traitement des campylobactérioses, est présentée dans le Tableau 1. Le taux de résistance des Campylobacters à l'amoxicilline-acide clavulanique et à la gentamicine reste très faible (20).

Tableau 1. Évolution de la résistance des Campylobacters aux antibiotiques de 2004 à 2018 parmi les souches de Campylobacters isolées dans les laboratoires partenaires du CNRCH (20).

	2004/2005 (%)	2009 (%)	2013 (%)	2018 (%)
Fluoroquinolones				
<i>Campylobacter spp.</i>	31,7	45,5	53,0	56,0
<i>C. jejuni</i>	28,7	44,2	49,7	54,8
<i>C. coli</i>	46,1	67,8	71,5	68,4
Erythromycine				
<i>Campylobacter spp.</i>	3,3	2,3	3,3	1,7
<i>C. jejuni</i>	1,3	0,8	0,2	0,5
<i>C. coli</i>	11,4	9,6	13,6	8,5
Gentamicine				
<i>Campylobacter spp.</i>	0,2	0,1	0,2	0,4
Amoxicilline				
<i>Campylobacter spp.</i>	33,9	22,7	32	34,4
Amoxicilline-acide clavulanique				
<i>Campylobacter spp.</i>	0,5	0,1	0,2	0,3
Doxycycline				
<i>Campylobacter spp.</i>	31,6	37,7	52,0	48,0

II. Méthode de détection des Campylobacters au laboratoire

A. La coproculture

La méthode historique de détection des Campylobacters au laboratoire est la coproculture. Celle-ci doit être initiée à partir de selles fraîches, acheminées en moins de 2 heures au laboratoire ou conservées au maximum 24 heures à 4°C (60). Une fois au laboratoire, un examen direct peut être réalisé au microscope à contraste de phase. Les Campylobacters sont des bactéries très mobiles de petite taille qui se déplacent en « vol de moucheron ». La coloration de Gram, si elle est réalisée, permet d'observer des bacilles Gram négatif (5)(60). Afin de pouvoir identifier précisément le genre et l'espèce, le Campylobacter doit d'abord être isolé. Les selles sontensemencées sur des géloses contenant des milieux riches en facteurs de croissance et en antimicrobiens permettant d'inhiber la croissance de nombreuses autres bactéries, comme par exemple les Cocci Gram positifs, les entérobactéries et de nombreux champignons (5)(60). Différents milieux sélectifs permettent d'isoler les Campylobacters (Figure 4). Au CNR, c'est le milieu Campylosel® qui est utilisé en routine. Un autre moyen d'isoler les Campylobacters est la technique de filtration qui les sélectionne grâce à une membrane à travers laquelle ils passent plus facilement que les autres bactéries du fait de leur petite taille et de leur mobilité (5)(60). Immédiatement après ensemencement, les géloses doivent être incubées en milieu microaérobie, c'est-à-dire un milieu avec une pression partielle en oxygène inférieure à celle de l'air. L'atmosphère utilisée au CNR contient 6 % d'oxygène, 7 % de dioxyde de carbone, 7 % de dihydrogène et 78 % de diazote (60). La température idéale de pousse des Campylobacters thermotolérants se situe entre 40°C et 42°C. L'incubation entre 35°C et 37°C permet d'augmenter la probabilité d'isoler également les *C. fetus* dont la température idéale de pousse se situe autour de 25°C (5)(60). La lecture doit être réalisée après 18 heures à 24 heures puis toutes les 24 heures. La gélose doit ensuite rapidement être remise en atmosphère microaérobie. En l'absence de pousse après 72 heures d'incubation, un résultat négatif peut être rendu (5).



Figure 4. Exemples de géloses sélectives (60).

A l'œil nu, sur la gélose Campyloset®, le *Campylobacter* donne des petites colonies, lisses, luisantes, souvent étalées ou en nappe. Si un examen au microscope est réalisé des bactéries spiralées et mobiles peuvent être observées. Même si l'identification du genre et de l'espèce peut être aidée par la mise en évidence de certaines caractéristiques biochimiques ou phénotypique, la méthode la plus moderne et désormais la plus utilisée est la spectrométrie de masse type MALDI TOF (*matrix-assisted laser desorption/ionisation-time-of-flight*) qui permet l'identification des souches en quelques minutes grâce à un automate (5). Les protéines bactériennes sont ionisées et les différents ions se déplacent avec un temps de vol différent en fonction de leur masse et de leur charge. Un détecteur transforme ensuite le courant ionique en courant électrique. On obtient des courbes appelées spectre de masse représentant le rapport masse/charge en fonction de l'intensité électrique. Les spectres obtenus sont comparés à une banque de données contenant plus de 4000 spectres de bactéries différentes. Une fois que la colonie est dans l'automate, l'identification prend 2 minutes (61). Cette méthode à faible coût a l'avantage d'être rapide et très performante. Elle est actuellement utilisée en routine au CNRCH (62).

B. Les méthodes indépendantes de la culture

De nombreuses méthodes indépendantes de la culture ont été développées ces dernières années. Elles partagent l'avantage de rendre un résultat plus rapidement que cette dernière.

a. Réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction ou PCR) : en pratique

Cette méthode moléculaire est basée sur la détection d'une séquence d'ADN cible appartenant à un genre ou une espèce donnée. Les acides nucléiques doivent dans un premier temps être extraits du prélèvement grâce à un processus de lyse cellulaire, puis de dénaturation et de

digestion des protéines. La séquence d'ADN cible est ensuite amplifiée de manière exponentielle grâce notamment à un couple d'amorce spécifique et une polymérase lors de nombreuses étapes de dénaturation-élongation. L'ADN amplifié doit ensuite être détecté. La PCR en temps réel permet de détecter l'ADN au cours de l'amplification grâce à une méthode de fluorescence. L'intensité du signal fluorescent émis est fonction de la quantité d'ADN amplifiée. Cette intensité augmente donc cycle après cycle. On obtient une courbe du nombre de copies d'ADN cible en fonction du nombre de cycle d'amplification (63). Certaines techniques ciblent uniquement *C. jejuni*, *C. coli* (64), voir *C. lari* (65). Ces dernières années de nombreux kits commerciaux permettant également la détection d'autres entéropathogènes bactériens, viraux et parasitaires en un seul temps ont vu le jour. Ces panels syndromiques sont aussi appelés « PCR multiplexe » (66)(67)(68).

b. Tests utilisant des anticorps monoclonaux pour la détection d'antigènes spécifiques de *C. jejuni* et *C. coli* dans les selles

- Test immuno-enzymatique utilisant la méthode *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA)

Deux anticorps monoclonaux se lient à l'antigène spécifique de Campylobacter et forment un sandwich. Le premier anticorps est présent au fond de la cupule utilisée et le 2^{ème} anticorps est lié à un conjugué qui change de couleur après ajout du substrat grâce à une réaction enzymatique (Figure 5). La réalisation et l'interprétation de ces tests peut être faite par l'homme ou à l'aide d'automates capable d'effectuer les différentes étapes et de mesurer la densité optique de la solution à la fin de la réaction. L'avantage de l'utilisation des automates est la possibilité de réaliser simultanément de nombreux tests (69). Les test ELISA sont actuellement les seuls tests de diagnostic rapide (TDR) recommandés pour rechercher la présence de Campylobacter dans les selles avant une transplantation fécale (9).

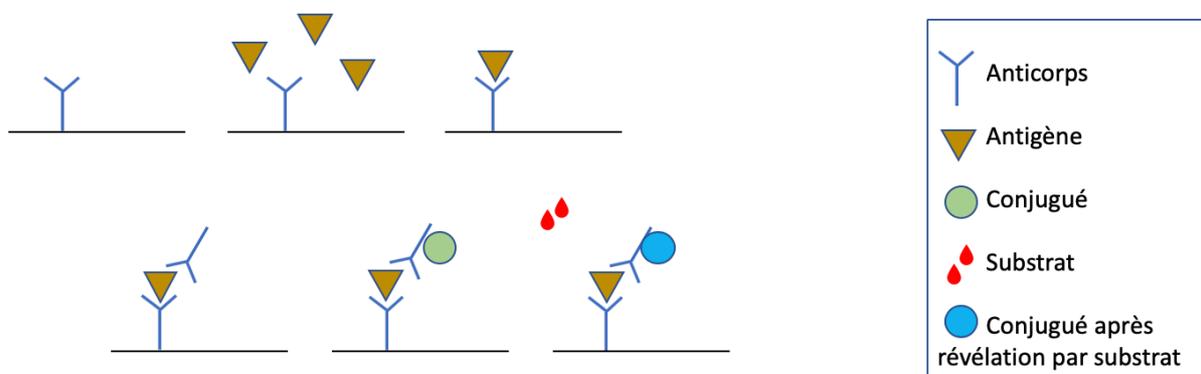


Figure 5. Illustration des différentes étapes du test ELISA

- Test Immunochromatographique

Il s'agit de petites cassettes individuelles de TDR donnant un résultat en 15 à 20 minutes. Pour ImmunoCardSTAT Campy® par exemple, l'échantillon est déposé dans la fenêtre de la cassette et migre à travers une membrane. Lors de la migration, les antigènes des Campylobacters se lient à un complexe anticorps-conjugué. Ensuite, la bande « test » comprend un anticorps anti-Campylobacter capable de se lier au complexe antigène-anticorps formé plus tôt et la bande « contrôle » comprend un anticorps capable de fixer les anticorps anti-Campylobacter non liés à l'antigène. La liaison à chaque bande modifie sa couleur permettant l'interprétation du test à l'œil nu (Figure 6) (69).

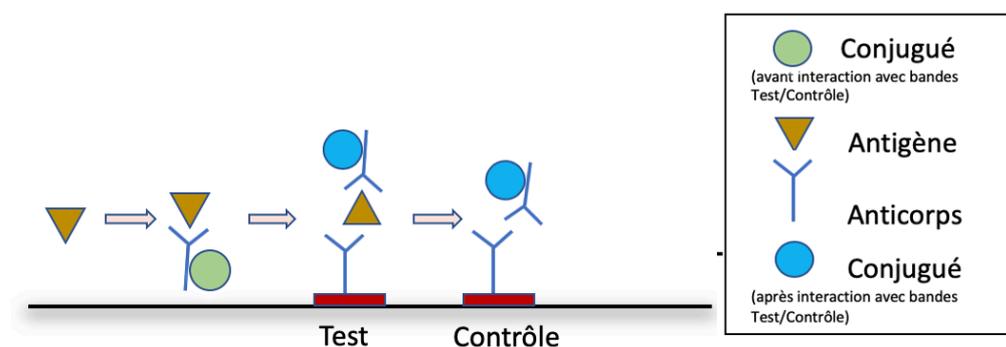


Figure 6. Illustration du principe du test immunochromatographique

- Test *Enzyme ImmunoAssay* (EIA) dont CAMPYLOBACTER QUICK CHEK™

Il s'agit également de petites cassettes contenant une membrane avec une bande test et une bande contrôle. La bande test contient des anticorps anti-antigène spécifiques de *Campylobacter* et la bande contrôle contient des anticorps anti immunoglobuline G. Pour réaliser le test il faut 25 µL de selles mélangées à 750 µl de diluant et 50 µl de conjugué contenant un anticorps anti-antigène spécifique de *Campylobacter* couplé à de la peroxydase de raifort. L'ensemble est vortexé et 500 µl de la solution sont transférées dans la fenêtre d'échantillonnage de la cassette qui est ensuite incubée à température ambiante pendant 15 minutes. Ensuite 300 µL de tampon de lavage puis deux gouttes de substrat sont ajoutés à la fenêtre de lecture. L'interprétation du test est effectuée après 10 minutes d'incubation à température ambiante. Le test est interprété comme positif si la ligne de test et la ligne de contrôle sont toutes deux présentes, négatif si seule la ligne de contrôle est présente ou ininterprétable si la ligne de contrôle est absente (Figure 7) (70).

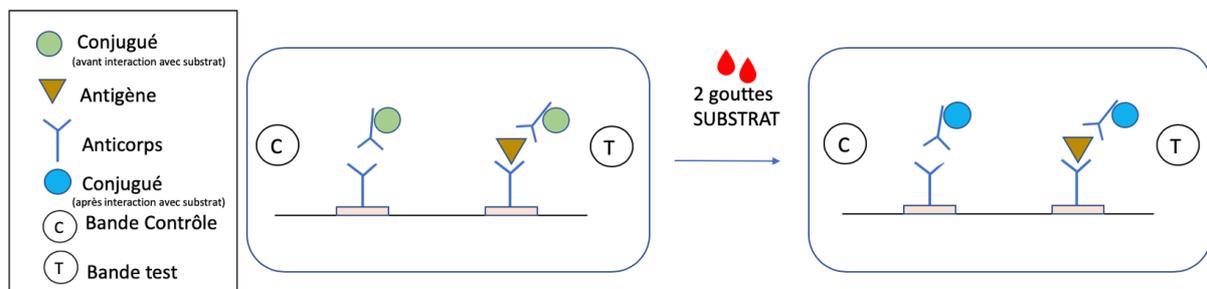
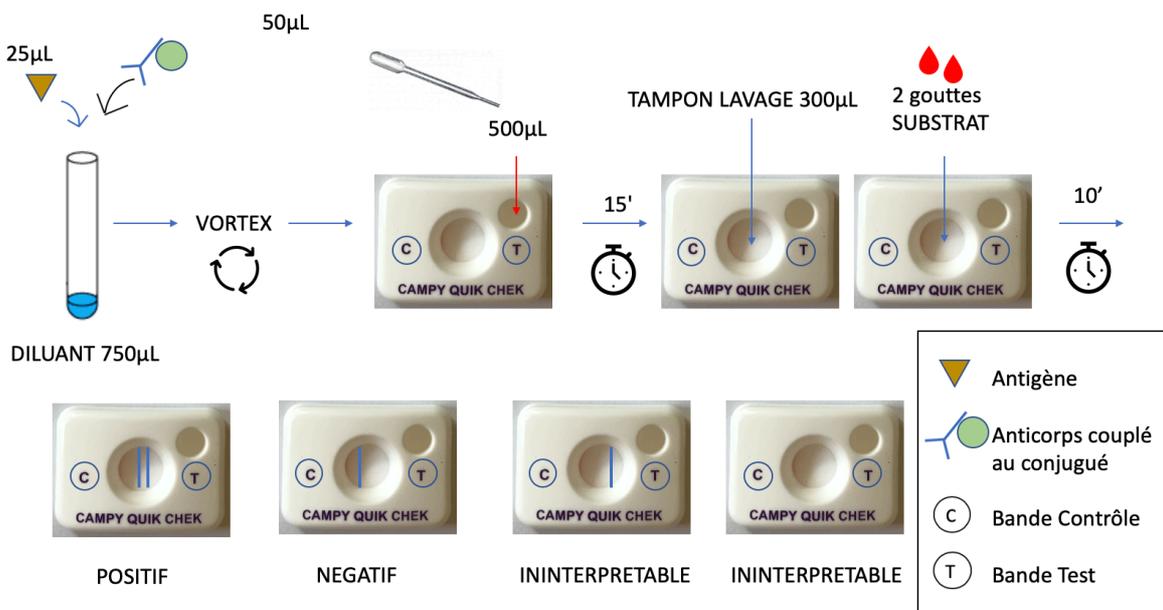


Figure 7. Illustration des différentes étapes de réalisation du test CAMPYLOBACTER QUICK CHEK™ et de son principe

c. Avantages et inconvénients des tests permettant de détecter les Campylobacters dans les selles

Les principaux avantages et inconvénients des différentes techniques sont résumés dans le Tableau 2. Les Campylobacters sont fragiles et les différentes étapes permettant de les isoler puis de les identifier par culture sont exigeantes (71). *C. jejuni* et *C. coli* sont microaérophiles et peuvent mourir lorsqu'ils sont exposés à l'air, par exemple pendant le transport par exemple, ou pendant le stockage des échantillons avant la réalisation du test (70). De plus, une diminution de la pression partielle en oxygène survient parfois lors de l'utilisation de kits de génération de gaz, kits utilisés dans certains laboratoires pour créer une atmosphère microaérobie (69). Contrairement à de nombreuses méthodes de diagnostic rapide, la culture présente l'avantage de détecter des espèces plus rares de Campylobacter, potentiellement pathogènes pour l'homme comme *C. upsaliensis* ou *C. lari*. Cependant les conditions de pousse optimales varient en fonction des espèces rendant le processus de culture d'autant plus exigeant dans le but d'optimiser la pousse d'un maximum d'espèces dans les mêmes conditions. *C. upsaliensis* nécessite par exemple un milieu enrichi en hydrogène et pour *C. fetus* la température de pousse se situe autour de 25°C. Les besoins en termes de luminosité, de pression osmotique ou de pression partielle en oxygène peuvent également varier. Par ailleurs, la sensibilité de la culture peut également être mise en défaut par les antibiotiques utilisés dans les milieux sélectifs pouvant inhiber la pousse de certains Campylobacters sensibles à ces derniers. Enfin pour certaines espèces, le temps de pousse peut être supérieur à 72 heures (72)(73)(74). De par ses nombreuses exigences, la sensibilité de la culture est faible. Elle est comprise entre 60 % et 76 % selon les études. Cette méthode de détection contribue à une sous-estimation des cas et de l'incidence réelle des infections à Campylobacter (71)(72). La performance diagnostique sous-optimale et le délai de rendu de la coproculture empêche la mise en place précoce d'un traitement adéquat quand celui-ci est indiqué. Par ailleurs, il s'agit de la seule technique qui permet d'effectuer un antibiogramme. La culture peut également permettre d'isoler une souche afin de réaliser son typage voire son séquençage. Le typage peut avoir un intérêt épidémiologique pour identifier la source d'une infection d'origine alimentaire responsable de cas groupés ou avoir un intérêt clinique pour identifier une rechute de diarrhée causée par une même souche chez un malade (5).

La PCR permettrait d'identifier le Campylobacter à partir des selles 20 % à 40 % plus fréquemment que les méthodes basées sur la culture (21). Les espèces détectées par la PCR dépendent du type de PCR utilisée. La majorité des PCR syndromiques permettent uniquement

la détection de *C. jejuni* et *C. coli* (75)(76). Cet examen peut être rendu ininterprétable si l'échantillon de selles contient des inhibiteurs de PCR ou si l'étape d'extraction a échoué. Les inhibiteurs de PCR sont des protéines présentes dans l'échantillon et inhibant l'activité de la polymérase. Afin de différencier ces faux négatifs d'échantillons négatifs, un témoin appelé contrôle interne est introduit avant ou après l'extraction de l'ADN. Ce contrôle interne est systématiquement amplifié sauf si l'enzyme permettant l'amplification est inactivée ou si l'étape d'extraction a échoué. On peut parfois retrouver des échantillons faussement positifs contaminés lors des manipulations au laboratoire (63). Parmi les kits commercialisés de « PCR multiplexe », certains représentent une avancée importante dans le domaine de la biologie moléculaire devant leur simplicité d'utilisation et le temps technique moindre qu'ils demandent. Pour Novodiag® Bacterial GE+ et BD MAX Enteric Bacterial Panel® par exemple, les étapes d'extraction et d'amplification sont réalisées en un seul temps et sur un seul automate (75)(76). Ces kits présentent également l'avantage de pouvoir être utilisés rapidement dès l'arrivée du prélèvement au laboratoire. Inversement, les techniques plus anciennes nécessitent parfois l'utilisation de plusieurs automates et la manipulation des prélèvements entre les différentes étapes avec un risque de contamination de ceux-ci. De plus, du fait de nombreuses contraintes, de l'équipement de pointe et du temps technique qu'elles demandent, les techniques de PCR sont souvent réalisées en série, une à plusieurs fois par semaine (66). Les résultats doivent être interprétés en fonction du tableau clinique car la détection d'ADN peut correspondre à du matériel génétique d'organismes viables ou morts (50). La détection d'acides nucléiques ne préjuge pas de leur pathogénicité, le patient peut être porteur asymptomatique (77)(78)(79).

Alors que les méthodes ELISA sollicitent un temps technique non négligeable et nécessitent parfois un automate pour leur réalisation et leur interprétation, les méthodes immunochromatographiques et EIA sont plus rapides et plus simples d'utilisation. Ces tests peuvent donc être utilisés dans n'importe quel laboratoire même en absence de technologies avancées. Ils pourraient donc avoir un intérêt dans les régions à ressources limitées. Par ailleurs, les différents tests basés sur la détection des antigènes de *C. jejuni* et *C. coli* ne permettent pas de faire un diagnostic d'espèce. Le test revient positif ou négatif sans savoir quelle espèce de *Campylobacter* est impliquée dans la diarrhée (69)(70). Le diagnostic d'espèce peut avoir un intérêt thérapeutique car le profil de sensibilité aux antibiotiques peut varier en fonction des *Campylobacters* (20).

Les techniques indépendantes de la culture partagent l'avantage d'apporter un résultat bien plus rapide que la culture afin de permettre la mise en place d'un traitement antibiotique précoce quand celui-ci est nécessaire. Par ailleurs, les *Campylobacters* les plus fréquemment impliqués dans les maladies diarrhéiques de l'enfant sont naturellement résistants aux C3G (9). L'obtention d'un résultat rapide pourrait également limiter le recours à cette antibiothérapie à large spectre qui peut être utilisée dans le cadre des diarrhées bactériennes notamment en cas de suspicion de salmonellose invasive (48). Un diagnostic étiologique précoce pourrait également permettre de diminuer la réalisation d'examen complémentaires potentiellement coûteux ou invasifs. De plus, ces techniques sont plus sensibles que la culture en gardant une bonne spécificité (66)(69)(70). La fiabilité de ces tests pourrait de surcroît permettre d'optimiser la surveillance épidémiologique de la campylobactériose. Cette maladie aux conséquences parfois graves est encore largement sous-estimée et représente un coût économique et humain élevé (13)(17). Une estimation plus précise de l'incidence, de la morbi-mortalité et des facteurs de risque est essentielle à la mise en place de politiques de santé publique adaptées. La mise en évidence de foyers permet d'optimiser l'identification des réservoirs et voies de transmissions et donc la mise en place de stratégies de surveillance, de prévention et de contrôle (80). Ces tests pourraient donc avoir un rôle de dépistage bien qu'ils ne permettent pas de typer la souche potentiellement responsable de cas multiples. La culture est donc indispensable dans ce cas à visée épidémiologique. Par ailleurs, les techniques indépendantes de la culture ne permettent pas de détecter l'ensemble des espèces de *Campylobacter* mais uniquement les espèces les plus fréquemment en cause dans les entérites. De plus, aucune de ces méthodes ne permet la réalisation d'un antibiogramme. Il est donc indispensable de continuer à réaliser des coprocultures afin de surveiller la résistance aux antimicrobiens. Ces cultures pourraient néanmoins être évitées si le résultat du TDR est négatif.

Depuis 2017, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) a inclus dans ses recommandations la réalisation de tests indépendants de la culture et indique qu'en cas de positivité une culture doit être réalisée si un antibiogramme est nécessaire ou si elle représente un intérêt en terme de santé publique. Aux États-Unis, depuis 2015, la campylobactériose fait partie des maladies devant être notifiées. Un cas confirmé est un cas clinique chez qui le *Campylobacter* a été isolé en culture. Un cas probable est un cas clinique chez qui le *Campylobacter* a été détecté avec une méthode indépendante de la culture. L'introduction de ces tests aux États-Unis a entraîné une augmentation de l'incidence de la campylobactériose de 13,2 à 17,4 pour 100 000 habitants (50).

Un des rôles du CNRCH est d'étudier la performance de ces tests dans les pays à haut revenu afin de les valider et de pouvoir ensuite les utiliser notamment dans les pays à faible revenu (16).

Tableau 2. Principaux avantages et inconvénients des principales techniques de détection des *Campylobacters* dans les selles

	Culture	PCR	Détection d'antigènes [†]		
			ELISA	Test IC	Test EIA
Identification précise de l'espèce	OUI	OUI	NON	NON	NON
Identification d'un nombre limité d'espèces	+/-	OUI	OUI	OUI	OUI
Machines / technologie de pointe	+/-	OUI	+/-	NON	NON
Rapidité	NON	OUI	OUI	OUI	OUI
Durée du test	24-72 h	2 h	2-3 h	20 min	30 min
Antibiogramme possible	OUI	NON	NON	NON	NON
Identification précise de la souche possible	OUI	NON	NON	NON	NON

PCR polymerase chain reaction (détection d'ADN); ELISA Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; IC immunochromatographique; EIA Enzyme ImmunoAssay;

[†] Détection d'antigènes spécifiques des *Campylobacters* par des anticorps monoclonaux

III. Contexte de l'étude

Aucune méthode de détection rapide des *Campylobacters* dans les selles ne présente une sensibilité et une spécificité parfaite. Chacune a des avantages et inconvénients. Dans ce contexte, la société Abott® a proposé au CNRCH d'évaluer un nouveau TDR. Cette évaluation a fait l'objet d'une étude qui a été soumis à la publication dans la revue *Gut Pathogens*.

IV. Article

Evaluation of CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ rapid membrane enzyme immunoassay to detect *Campylobacter* in stool samples

Justine Franco¹, Lucie Bénejat², Astrid Ducournau^{2,3}, Francis Mégraud^{2,3}, Philippe Lehours^{2,3}, Emilie Bessède^{2,3}

¹ Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

² Centre National de Référence des Campylobacters et Helicobacters, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

³ INSERM U1053 Bordeaux Research In Translational Oncology, Bordeaux, France

Running Head: Screening Campylobacters with CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™

#Address correspondence to Emilie Bessède: emilie.bessede@u-bordeaux.fr

Abstract

Campylobacter spp. enteritis is the most frequent bacterial enteritis in both adults and children and is sometimes a source of severe complications. Its diagnosis by culture suffers from a lack of sensitivity and delays the result, preventing an early initiation of optimal antibiotic therapy in some cases. Our aim was to test a new rapid immuno-enzymatic method for *Campylobacter spp.* diagnosis in comparison to a Composite Reference Test (CRT). Stool samples from the French National Reference Center for Campylobacter and Helicobacter were tested with the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ (Abbott). The CRT used to consider a case positive for *Campylobacter spp.* was a positive culture and, in case of a negative culture, a positive result obtained with both an ELISA and a molecular test. One hundred and eight stools were included: 53 were positive according to the CRT. If performed alone, culture would have missed 5 cases which the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ detected. Finally, the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ showed a sensitivity of 96.2% and a specificity of 94.5% and is relevant for clinical practice. Given the characteristics of the new method, it can be used as a screening method for *Campylobacter spp.* detection.

Introduction

Campylobacters are the main cause of bacterial diarrhea and one of the most widespread infectious diseases worldwide over the last 100 years (8)(14). The incidence of campylobacteriosis is increasing in both high- and low-income countries. According to the national health agency in France, Santé Publique France, it is the first cause of hospitalization and the third cause of death secondary to a foodborne infection in France (<https://www.santepubliquefrance.fr>). This infection, usually caused by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*, can also lead to severe gastrointestinal and extraintestinal manifestations, infectious or post-infectious, like the Guillain Barré syndrome which is responsible for neurological sequelae in 15% to 22% of cases (8)(49)(27). The clinical signs of this bacterial diarrhea are non-specific. Antibiotic therapy of campylobacteriosis is most effective when started within the first 3 days in order to shorten the duration of the disease. Antibiotic treatment also shortened the carriage of Campylobacters from feces and is indicated to reduce transmission in day-care centers and children's institutions (47). The rapid identification of these bacteria can also guide the choice of antibiotic therapy in order to limit the selection pressure and other consequences related to the prescription of broad-spectrum antibiotics. Stool culture is the reference test to detect Campylobacters but the result is obtained in a minimum of 48 hours. Moreover, culture is demanding and its sensitivity is low, between 60% and 76% according to several studies (72)(69). Nowadays, several culture-independent diagnostic tests (CIDT) are available, giving faster results than culture as well as a better sensitivity and a good specificity. Among them, molecular methods (real-time PCRs) and some enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) require additional automation to perform them and are technically demanding (69)(81)(82). Immunochromatographic tests are easier to use but reported sensitivity in some studies is lower (71)(83)(84). The CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ is a new membrane enzyme immunoassay (EIA) based on the very quick and easy qualitative detection of a thermotolerant Campylobacter-specific antigen in human stool specimens, commercialized by Abbott (Chigaco, United States). It provides a result in less than 30 minutes. The aim of this study was to evaluate its performance.

Materials and methods

This retrospective study was conducted in July 2019 at the French National Reference Center for Campylobacters and Helicobacters (NRCCH) located in the Bacteriology Laboratory at the Bordeaux University Hospital (<https://www.cnrch.fr/>).

Sample collection: One hundred and eight stools from the NRCCH collection were used in the study. Stools were collected previously from 84 patients at the Bordeaux University Hospital or from 24 ambulatory patients at a private laboratory (Exalab, Le Haillan, France). These 24 stools were transported at +4°C in a Cary-Blair medium. All stool cultures were prescribed by clinicians between 2016 and 2019 because of the patients' symptomatology. Culture was performed for routine clinical procedures and then samples were all kept frozen at -80°C.

CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™: After thawing, all specimens were tested by the rapid membrane EIA, CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™, following the manufacturers' instructions. Briefly, this EIA consists of a cassette containing a membrane on which there is a control and a test strip. In the test strip there are specific antibodies against Campylobacter-specific antigen and in the control strip there are anti-gamma immunoglobulin antibodies. The amount of stool required to perform the test is 25 µL. It was mixed in a dilution tube with 750 µL of diluent and 50 µL of conjugate. In this study, an antibody against Campylobacter-specific antigen coupled to horseradish peroxidase was used. After vortexing, 500 µL of the eluate was transferred to the sampling window of the cassette and incubated at room temperature for 15 minutes. Three hundred microliters of wash buffer followed by two drops of substrate were added to the reading window. Interpretation of the test was performed after 10 minutes of incubation at room temperature. The test was interpreted as positive if both the test line and control line were present, negative if only the control line was present, or uninterpretable if the control line was absent. Results were read by the naked eye by two independent observers blinded to the results of the other tests.

Culture: Culture was performed on a Campyloset agar plate (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Plates were incubated for a maximum of 3 days in a microaerobic atmosphere at 35°C. Colonies resembling Campylobacters colonies were identified by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)(61).

Real-time PCR: DNA extractions were performed using an Arrow Stool DNA kit (DiaSorin, Cypress, CA); no extraction control was used. A real-time PCR specific for *C. jejuni* and *C. coli*, targeting the *gyrA* gene was performed, as previously described, on all stool-culture negative samples.

ELISA: The ELISA test (RIDASCREEN Campylobacter, r-biopharm AG, Darmstadt, Germany) is based on the detection of an antigen of *C. jejuni* and *C. coli* in the stool sample. It was used following the manufacturer's instruction.

Statistical analysis and composite reference test: To overcome the lack of sensitivity of culture and to better assess the performance of CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™, a Composite Reference Test (CRT) was used. A positive case corresponded to a positive culture and, in case of a negative culture result, by the association of both a positive real-Time PCR and a positive ELISA.

Clinical information: In case of discrepancy with a negative culture and a positive CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™, data were collected from the intranet medical records. Data concerning fever, presence of bloody diarrhea, results of abdominal imaging and blood tests, hospitalization, antibiotic therapy and eventual differential diagnosis were collected.

Ethics: All diagnostic methods were performed routinely. All patients were investigated in a hospital or private setting, according to good clinical practices. No informed consent for using human stool samples was requested of the patients. Therefore, to ensure subject anonymity, all indirectly identifiable patient data were removed from the present study.

Results:

According to the CRT, among the 108 stools, 53 were positive and 55 were negative. There was 100% agreement between the 2 observers for the interpretation of the results of the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™.

CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ was positive for 54 samples. It successfully detected 51 out of the 53 (96.2%) positive samples with the CRT (Table 1) and 46 out of the 48 (96%) positive samples with culture. Of the 8 positive CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ with negative culture, 5 were true positives according to the CRT and 3 were false positives, 2 with a negative real-time PCR and a positive ELISA, and one with both a negative ELISA and a negative molecular method (Table 2).

Table 1. Comparison between detection of Campylobacter using the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ and the Composite Reference Test

	CRT +	CRT -	Total
CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ +	51	3	54
CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ -	2	52	54
Total	53	55	108

CRT Composite Reference Test

CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ was negative for 54 specimens. Stool cultures as well as the CRT were negative for 52 of them and positive for the 2 others. These 2 specimens were considered as false negatives (Table 2).

Table 2. Profile observed according to the positive or negative result for all diagnostic tests applied

CRT	CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™	Culture	RT-PCR	ELISA	Total
	+	+	N*	N*	46
+	+	-	+	+	5
	-	+	N*	N*	2
-	-	-	-	N ⁺	52
	+	-	-	+	2
	+	-	-	-	1

CRT Composite Reference Test; ELISA *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*; RT-PCR Real-time PCR; N* Not done because culture was positive, N⁺ Not done because RT-PCR was negative.

According to the CRT, the sensitivity of CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ was 96.2%, 95% CI [92.6 – 99.8] and its specificity was 94.5%, 95% CI [90.2 – 98.8].

Among the 5 true positive results with a positive CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ and a negative culture, 4 patients had a fever and 2 of them had bloody diarrhea. The 4 patients for whom information was available had a C-reactive protein (CRP) level greater than 75 mg/L. Two patients needed imaging which revealed a colitis. Two were hospitalized for this episode. Four patients received probabilistic antibiotic therapy for their diarrhea: 2 were treated with 3rd generation cephalosporins (3GC), one with fluoroquinolone and one with azithromycin. No other diagnosis was made for these patients. The false positive result of CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ was obtained with a stool sample from a patient for whom a diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection was made and who presented a diarrhea. For the 2 false positive results by CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ with a negative culture, a negative real-time PCR and a positive ELISA, information was available for only one patient. The patient suffered from a non-bloody diarrhea with fever symptoms which resolved spontaneously without antibiotic treatment.

Discussion:

The aim of our study was to evaluate the performance of a new EIA test, the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™, on a stool collection. In order to overcome the lack of sensitivity of stool culture previously reported, a CRT was used, combining positive culture and, in the case of a negative culture, both a positive molecular test and a positive ELISA. We did not perform the molecular method when culture was positive because of the 100%

specificity this latter method. The diagnostic accuracy of the real-time PCR and the ELISA was previously assessed by Asselineau *et al.* In their study, a latent class model confirmed that these CIDs were valid to evaluate a test in the absence of a correct gold standard (85). Furthermore, despite the fact that the real-time PCR and ELISA chosen are not perfect gold standards, they are known to be reliable and reproducible to detect *C. jejuni* and *C. coli* in stool samples (69)(86). The diagnostic accuracy of the CRT is unknown, but using these two different accurate techniques increases the likelihood that the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ result will be a true positive or a true negative. This CRT was previously used to estimate the performance of two immunochromatographic tests (71).

CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ detected more Campylobacters than culture (Table 2). The use of CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ allows the initiation of an appropriate treatment more often than culture and gives a result in less than 30 minutes offering the possibility to treat the patients earlier when needed. Moreover, this result is interesting regarding the underestimated burden of campylobacteriosis. It is also interesting to note that patients with a true positive CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™, a negative culture and a positive CRT were not pauci-symptomatic or asymptomatic. Their symptoms were not specific to a Campylobacter infection but were strongly suggestive of a bacterial diarrhea. For all of these patients, a complete stool culture was performed and results were all negative for *Yersinia sp.*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.* and *Campylobacter spp.* In addition, no other differential diagnosis was made. The detection of DNA or antigen does not necessarily prejudice the viability and infectivity of the organism found but these clinical data reinforce the probability that the diarrhea is indeed related to a Campylobacter infection and not due to an overly sensitive test as it can be the case with some molecular tests (79).

Our study confirmed the work performed by Schnee *et al.* who showed that CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ is relevant for clinical practice. They evaluated the performance of this test on diarrheal stools from children aged 0-24 months, living in Bangladesh. They compared the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ to a quantitative in-house PCR and showed an excellent performance of this test with a sensitivity of 95.7% and a specificity of 97% when the cycle threshold (Ct) of the qPCR was low (70). A previous study, also conducted on a population of children aged 0-2 years in low-resource countries, estimated that below this low Ct value the amount of Campylobacter in the feces is sufficient to be associated with the diarrheal episode (87).

Another interesting point concerning the elements in the medical records is the fact that 4 patients received probabilistic antibiotic therapy, half of them with 3GC. This antibiotic therapy is not effective against thermotolerant *Campylobacters*. Performing a CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ test upon receipt of the stool sample at the laboratory could have allowed the prescription of an adequate antibiotic therapy at the time of initial management.

The potential problem of the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ is its spectrum including only *C. jejuni* and *C. coli* detection. Even if the great majority of campylobacteriosis are due to these 2 species, other *Campylobacters* like *Campylobacter fetus* and *Campylobacter lari* can cause gastroenteritis. In this study, we performed the EIA on strains of 4 different *Campylobacter spp.* species or related organisms (*Campylobacter upsaliensis*, *C. fetus*, *C. lari* and *Arcobacter butzleri*) and a cross-reactivity of the EIA was observed with *C. upsaliensis* and *C. lari* (data not shown) which are the 3rd and 4th most commonly isolated *Campylobacter* species in foodborne illnesses in the United States of America (21). However, this EIA does not detect *C. fetus* which is often responsible for more serious illnesses than those caused by *C. jejuni* and *C. coli* and causes bloodstream infections more commonly than gastroenteritis, in patients in the extreme age groups (21). It is important to note that, when this EIA is negative, the possibility of a campylobacteriosis cannot be ruled out, proving that culture on stools still needs to be performed to maximize the chance to detect all *Campylobacter spp.*

For the two false negative CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ cases, culture was positive and a *C. jejuni* and *C. coli* were isolated, respectively. For two false positive results obtained with CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™, culture and real-time PCR were negative but ELISA was positive. Following our CRT definition, these 2 stools were negative, but it is interesting to note that another molecular test (RIDA@GENE Bacterial Stool Panel, r-biopharm, Darmstadt, Germany) was performed on these 2 samples and was also positive for *C. jejuni*. This means that the specificity of the CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ was probably underestimated.

CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ is a reliable test with a good performance to detect *C. jejuni* and *C. coli* in stools. It is a very easy test to use and does not require any specific automation to be performed or to interpret the results, unlike molecular biology methods or some ELISAs. Furthermore, the performance results CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ in

this study are better than the ones reported in the literature for immunochromatographic tests (71)(83)(84). The main advantage of this CIDT is the rapidity in obtaining a result, enabling adapted medical care, if needed. Finally, this test should not replace culture which remains essential to determine antibiotic susceptibility, to assess isolates in order to obtain epidemiological information concerning outbreaks, and to detect *Campylobacter spp.* species that are not detected by the EIA. The place of this test in daily clinical practice needs to be evaluated.

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgement:

The authors acknowledge the support of Abbott in providing them with the EIAs used in this study.

Bibliography:

1. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. *Clin Microbiol Rev.* juill 2015;28(3):687-720.
2. Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, Gratz J, Haque R, Havt A, et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health.* sept 2015;3(9):e564-575.
3. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A Meta-Analysis on the Effects of Antibiotic Treatment on Duration of Symptoms Caused by Infection with *Campylobacter* Species. *Clinical Infectious Diseases.* 1 mars 2007;44(5):696-700.
4. Campylobactériose | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/campylobact%C3%A9riose-0>
5. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* juill 2014;59(1):132-52.
6. Buss JE, Cresse M, Doyle S, Buchan BW, Craft DW, Young S. *Campylobacter* culture fails to correctly detect *Campylobacter* in 30% of positive patient stool specimens compared to non-cultural methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2019;38(6):1087-93.
7. Bessede E, Delcamp A, Sifre E, Buissonniere A, Megraud F. New Methods for Detection of *Campylobacters* in Stool Samples in Comparison to Culture. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 mars 2011;49(3):941-4.

8. Kabir SML, Chowdhury N, Asakura M, Shiramaru S, Kikuchi K, Hinenoya A, et al. Comparison of Established PCR Assays for Accurate Identification of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Jpn J Infect Dis*. 31 mars 2019;72(2):81-7.
9. Onori M, Coltella L, Mancinelli L, Argentieri M, Menichella D, Villani A, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay for simultaneous detection of bacterial and viral enteropathogens in stool samples of paediatric patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. juin 2014;79(2):149-54.
10. Bessède E, Asselineau J, Perez P, Valdenaire G, Richer O, Lehours P, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of Two Immunochromatographic Tests Detecting *Campylobacter* in Stools and Their Role in *Campylobacter* Infection Diagnosis. Onderdonk AB, éditeur. *J Clin Microbiol*. 7 févr 2018;56(4):e01567-17.
11. Floch P, Goret J, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. Evaluation of the positive predictive value of a rapid Immunochromatographic test to detect *Campylobacter* in stools. *Gut Pathog*. 2012;4(1):17.
12. Gómez-Camarasa C, Gutiérrez-Fernández J, Rodríguez-Granger JM, Sampredo-Martínez A, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM. Evaluation of the rapid RIDAQUICK *Campylobacter*® test in a general hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. févr 2014;78(2):101-4.
13. Bessède E, Solecki O, Sifré E, Labadi L, Mégraud F. Identification of *Campylobacter* species and related organisms by matrix assisted laser desorption ionization–time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Infection*. nov 2011;17(11):1735-9.
14. Asselineau J, Paye A, Bessède E, Perez P, Proust-Lima C. Different latent class models were used and evaluated for assessing the accuracy of *campylobacter* diagnostic tests: overcoming imperfect reference standards? *Epidemiol Infect*. sept 2018;146(12):1556-64.
15. Tissari P, Rautelin H. Evaluation of an enzyme immunoassay-based stool antigen test to detect *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. juin 2007;58(2):171-5.
16. Gueudet T, Paolini MC, Buissonnière A, Trens A, Rousée JM, Lefranc M, et al. How to Interpret a Positive *Campylobacter* PCR Result Using the BD MAX™ System in the Absence of Positive Culture? *J Clin Med* [Internet]. 3 déc 2019 [cité 22 juill 2020];8(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947629/>
17. Schnee AE, Haque R, Taniuchi M, Uddin MJ, Petri WA. Evaluation of Two New Membrane-Based and Microtiter Plate Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detection of *Campylobacter jejuni* in Stools of Bangladeshi Children. Onderdonk AB, éditeur. *J Clin Microbiol*. 20 juin 2018;56(9):e00702-18, /jcm/56/9/e00702-18.atom.
18. Platts-Mills JA, Liu J, Rogawski ET, Kabir F, Lertsethtakarn P, Sigua M, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to assess the aetiology, burden, and clinical characteristics of diarrhoea in children in low-resource settings: a reanalysis of the MAL-ED cohort study. *The Lancet Global Health*. 1 déc 2018;6(12):e1309-18.
19. Same RG, Tamma PD. *Campylobacter* Infections in Children. *Pediatrics in Review*. nov 2018;39(11):533-41.

V. Discussion

Nous avons évalué le nouveau TDR CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ qui présente une excellente performance pour détecter *C. jejuni* et *C. coli* dans les selles. Sa sensibilité est meilleure que celle de la culture et il conserve une très bonne spécificité. Cette étude permet de valider l'utilisation potentielle de ce test en routine.

Nous n'avons pas utilisé la culture comme *Gold standard* pour évaluer les performances de ce test du fait de son manque de sensibilité (71)(72). Nous aurions, avec ce seul examen comme élément de comparaison, sous-estimé la spécificité du TDR. Nous avons donc, comme dans d'autres études évaluant les nouveaux tests de diagnostic indépendants de la culture, utilisé un test composite de référence (71). La spécificité de la culture étant de 100 %, nous avons considéré le test comme étant un vrai positif lorsque la culture était positive. Il n'existe pas de test de diagnostic permettant de détecter le Campylobacter dans les selles ayant une sensibilité et une spécificité de 100 %. La performance diagnostic de notre critère composite de référence est inconnu mais chacun des tests utilisés est fiable pour détecter le *C. jejuni* et *C. coli* dans les selles. La PCR en temps réel a été développée par le CNRCH des Campylobacters et ces tests ont été précédemment utilisés de manière combinée pour évaluer la performance de tests immunochromatographiques (69)(71)(81)(82). Par ailleurs, Asselineau *et al.* ont validé leur utilisation en absence de *Gold standard* existant à l'aide à un modèle statistique (83). De manière générale, lorsque la culture et la PCR étaient négatives, le test ELISA n'a pas été réalisé. Ceci n'influe pas sur l'évaluation de la performance du CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ car par définition le TDR était considéré comme un vrai positif si et seulement si la PCR et le test ELISA étaient positifs. Nous avons cependant dans trois cas où la PCR et la culture étaient négatives, réalisé le test ELISA. Il s'agit des trois seuls cas pour lesquels nous avons une discordance entre un CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ positif et un test composite de référence négatif. Dans deux cas, le test ELISA était positif. Pour deux échantillons, un autre test de diagnostic moléculaire avait été réalisé pour une précédente étude (RIDA@GENE Bacterial Stool Panel, r-biopharm, Darmstadt, Allemagne) et était revenu positif pour *C. jejuni*. Ces éléments exposent les limites de l'utilisation de critères composites de référence en absence de *Gold standard*. La réalisation concomitante d'autres tests permet d'obtenir la meilleure approximation possible de la sensibilité et spécificité réelle du test évalué mais pose la question de la définition de vrai positif ou de faux positif dans les cas où il existe des discordances entre les méthodes de diagnostic rapide.

Le test CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ a permis de détecter la présence de Campylobacter dans les selles pour cinq patients de plus que la culture. Tout comme les méthodes moléculaires, la positivité du test ne préjuge pas de la viabilité des Campylobacters (79). Dans cette étude, nous avons consulté les dossiers médicaux des patients pour qui le Campylobacter avait été détecté dans les selles uniquement grâce aux tests indépendants de la culture. Ces patients présentaient tous des symptômes potentiellement évocateurs de diarrhées bactériennes et la majorité présentaient des signes de sévérité ayant motivé la prescription d'une antibiothérapie ou une hospitalisation. Aucun symptôme n'est spécifique de l'infection à Campylobacter mais leur coproculture était également négative pour *Yersinia spp.*, *Shigella spp.*, et *Salmonella spp.* et aucun diagnostic différentiel n'avait été fait. Parmi les trois patients avec un test CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ faussement positif, un diagnostic différentiel avait été fait pour un patient. Par ailleurs, le test CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ a été évalué précédemment comme performant pour diagnostiquer une infection à Campylobacter. En effet, Schnee *et al.* ont comparé les résultats du test CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ à une PCR quantitative. La sensibilité de ce test a été estimée à 95.7 % et la spécificité à 97 % lorsque la PCR quantitative présentait un *cycle threshold* (Ct) bas (70). Dans une autre étude, concernant également des enfants de 0 à 2 ans dans un pays à bas revenu, ces valeurs de Ct basses ont été associées à une quantité de Campylobacter suffisante dans les selles pour être associée à l'épisode diarrhéique (84).

Pour les deux résultats faussement négatifs du CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™, la culture était positive respectivement à *C. jejuni* et *C. coli*. Ces deux faux négatifs pourraient être expliqués par l'utilisation d'échantillons conservés dans un milieu de transport non recommandé par le fournisseur. Par ailleurs, il est également possible que du fait de leur fragilité, les Campylobacters présents dans ces échantillons se soient dégradés lors du transport ou de la manipulation des échantillons. Les multiples cycles de congélation décongélation des prélèvements peuvent également expliquer une potentielle dégradation des antigènes.

Parmi les patients dont les dossiers ont été consultés, deux patients ont reçu une C3G comme antibiothérapie probabiliste alors que les Campylobacters y sont naturellement résistants. L'utilisation du test CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ en routine aurait probablement pu permettre d'obtenir un diagnostic pour ces patients et de surcroit de manière précoce. Cet élément aurait pu éviter la prescription inutile d'une antibiothérapie à large spectre et permettre l'initiation d'une antibiothérapie appropriée dès la prise en charge initiale.

Une des limites de l'utilisation du CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ en routine est sa capacité à détecter uniquement *C. jejuni* et *C. coli*. Il s'agit cependant des deux espèces les plus fréquemment impliquées en cas de Campylobactériose en France. En 2019, ils représentaient 97 % des souches de Campylobacters isolées par le CNRCH (25). D'autres espèces émergentes, comme *C. fetus* et *C. lari* peuvent néanmoins être responsables de diarrhées (85). Nous avons réalisé ce test sur trois souches différentes de Campylobacter conservées aux CNRCH (*Campylobacter upsaliensis*, *C. fetus* et *C. lari*). Une réactivité croisée a été observée avec *C. upsaliensis* et *C. lari*. Ces espèces sont les plus fréquemment isolées aux Etat-Unis après les Campylobacters thermotolérants (21). *C. fetus* est plus souvent associé à des infections invasives et non à de simples diarrhées bactériennes (21). Ces éléments rappellent néanmoins que le test seul ne permet pas de faire le diagnostic de l'ensemble des infections à Campylobacter et que la culture reste indispensable. Celle-ci reste quoi qu'il arrive indispensable pour la réalisation d'un antibiogramme et dans les cas d'épidémies où l'identification de l'isolat responsable de l'infection doit être réalisée.

CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ présente de bonnes performances et permet l'obtention d'un résultat rapide afin qu'une antibiothérapie appropriée puisse être initiée rapidement quand cela est nécessaire. Il paraît cependant important de réfléchir à son positionnement au laboratoire face à la mise sur le marché concomitante de nombreuses PCR syndromique proposant de détecter un large panel de pathogènes digestifs en un seul temps. CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ permet néanmoins d'obtenir un résultat plus rapidement et est très simple d'utilisation, la formation nécessaire à son utilisation est moindre. De plus, aucune technologie de pointe et aucun automate n'est nécessaire pour sa réalisation ou son interprétation. Des études sont cependant nécessaires afin d'évaluer l'impact de l'utilisation de ces méthodes de diagnostic rapide en pratique clinique.

**Partie II : Impact de la mise en place en routine du
nouveau TDR CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™
sur la prise en charge des enfants suspects de
diarrhées bactériennes aux urgences pédiatriques.**

I. La diarrhée en pédiatrie : épidémiologie et définition

A. Épidémiologie

En 2010, la diarrhée était responsable de 11 % des décès mondiaux des enfants de moins de 5 ans ce qui en faisait la 3^{ème} cause de mortalité dans cette population derrière la pneumonie (18 %) et la prématurité (14 %). L'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) a mis au point en 2013 avec le soutien de l'*United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF), un plan d'action mondial pour prévenir et combattre la pneumonie et la diarrhée. Ce plan a pour objectif de mettre fin aux décès évitables d'enfants survenant dans le cadre de ces pathologies d'ici 2025 (86). Même si grâce à de nombreuses interventions, l'incidence de la diarrhée est en nette diminution et sa mortalité l'est encore plus, elle reste un problème majeur de santé publique au niveau mondial. La diarrhée a été responsable en 2016 d'environ 1,6 millions de décès dont plus d'un quart concernaient des enfants de moins de 5 ans, en faisant la 5^{ème} cause de mortalité dans cette tranche d'âge. La majorité de ces décès sont survenus chez des enfants vivants en Afrique subsaharienne et en Asie (87)(10). La principale cause de décès liée à la diarrhée est la déshydratation. Cependant, la part liée aux complications septiques des infections bactériennes est en augmentation (88). En Europe, on compte 0,5 à 2 épisodes de diarrhée par enfant par an chez les moins de 3 ans. Il s'agit de la première cause d'hospitalisation dans cette tranche d'âge (47).

La majorité des diarrhées sont dues à des GEA infectieuses (89). Le rotavirus est la première cause de diarrhée dans le monde tout âge confondu. Il est extrêmement contagieux et dans les pays où la vaccination n'est pas réalisée, il est la cause de 35 % à 60 % des diarrhées aiguës sévères chez les moins de 5 ans (90). Dans les pays dans lesquels la vaccination est largement réalisée, le norovirus est devenu la principale cause de consultation médicale pour GEA (47) (89)(91). En France comme dans le monde, les diarrhées bactériennes représentent la deuxième cause de diarrhée (11). En France et en Europe, *Campylobacter spp.* et *Salmonella spp.* sont responsables de la majorité des diarrhées bactériennes de l'enfant (47). En 2018, plus de 25 % des souches de *Salmonella spp.* isolées au Centre National de Référence concernaient des enfants de moins de 5 ans et quasiment 40 % concernaient des moins de 14 ans (92). *Yersinia enterocolitica*, responsable de plus de 98 % des yersiniose, est la troisième cause de diarrhée bactérienne en France et touche particulièrement les moins de 10 ans (93). Un pic d'incidence est également observé dans cette tranche d'âge pour les infections à *Shigella spp.* (92). Enfin,

l'incidence des infections à *E. coli* entérohémorragiques (EHEC) est maximale chez les moins de 3 ans (92).

B. Définition

La diarrhée est définie par l'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) et l'*European Society for Pediatric Infectious Diseases* (ESPID) comme une modification de la consistance des selles (molles ou liquides) ou une augmentation de leur fréquence (au moins trois par 24h) (47). On distingue la diarrhée aiguë qui dure moins de 7 jours, de la diarrhée prolongée qui dure entre 7 et 14 jours et de la diarrhée persistante qui dure plus de 14 jours (89). La diarrhée aiguë aqueuse est généralement causée par un virus ou une toxine responsable d'un trouble de la fonction sécrétoire du tube digestif bas. Dans la majorité des cas, elle ne requiert aucun examen complémentaire spécifique. La diarrhée aiguë invasive est secondaire à des lésions des entérocytes entraînant une inflammation de la muqueuse intestinale ou colique. Elle est responsable soit d'un syndrome gastro-entérique soit d'un syndrome dysentérique (94). Le syndrome gastro-entérique comprend des vomissements, des diarrhées liquidiennes ou glairo-sanglantes et éventuellement de la fièvre (94). La définition du syndrome dysentérique varie en fonction des différentes sociétés savantes. L'émission glairo-sanglante est commune à toutes les définitions, parfois complétée par la notion de selles fréquentes, peu abondantes (IDSA), associées ou non à des matières fécales sans notion de fréquence (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)), nombreuses et associées à des douleurs abdominales diffuses, des épreintes et ténésmes et éventuellement à de la fièvre (Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)) (50)(95)(96). Dans le document sur la prise en charge des GEA de l'enfant rédigé par l'ESPGHAN en association avec l'ESPID, ce syndrome n'est pas défini mais la diarrhée invasive est présentée comme une diarrhée glairo-sanglante associée à une fièvre élevée (47). Le protocole du CHU de Bordeaux propose de retenir comme définition de la diarrhée entéro-invasive, correspondant au syndrome dysentérique, la présence de « diarrhées glairo-sanglantes, estivales, avec douleurs abdominales, épreintes et ténésmes » (Annexe 1).

II. Prise en charge d'une diarrhée d'allure infectieuse aux urgences pédiatriques

A. Démarche diagnostique

Même si une diarrhée sanglante avec peu ou pas de fièvre est typique de l'infection à EHEC, aucun signe clinique spécifique ne permet de différencier avec certitude une diarrhée virale d'une diarrhée bactérienne ni les principales causes de diarrhées bactériennes entre elles. Cependant, la fièvre élevée ($> 40^{\circ}\text{C}$), les douleurs abdominales intenses et des diarrhées nombreuses et sanglantes sont des signes pouvant orienter vers une infection bactérienne (47)(89). Devant ces symptômes, une étiologie parasitaire, comme par exemple l'amibiase intestinale, doit être également évoquée s'il existe une notion de voyage en zone endémique. Les infections parasitaires sont cependant nettement moins fréquentes que les infections bactériennes dans le cadre des diarrhées aiguës. Les selles sanglantes ne sont pas habituelles en cas d'infection à *Clostridoïdes difficile*. L'incidence de cette infections est cependant en augmentation y compris chez des enfants non hospitalisés n'ayant pas reçu d'antibiothérapie préalable (77). Une diarrhée prolongée ou persistante chez l'enfant doit faire évoquer par ordre de fréquence une étiologie virale, une infection à *E. coli* ou une infection parasitaire notamment une giardiose. Les causes de diarrhées non infectieuses doivent aussi être suspectées dans ce contexte (47).

Outre les signes cliniques, une bonne connaissance de l'épidémiologie locale est importante pour orienter vers l'étiologie de la diarrhée. La recherche d'une notion de contagé peut également orienter le clinicien notamment en cas d'infection virale, de cas de shigellose ou de giardiose à la crèche ou dans l'entourage. L'homme est seul réservoir de *Shigella spp.*, sa transmission est donc majoritairement inter-humaine et liée au péril-fécal. Cette infection est responsable de petites épidémies survenant dans les collectivités et notamment les crèches (92)(97). La consommation d'aliments potentiellement contaminés comprenant principalement les viandes crues ou insuffisamment cuites doit également être recherchée. En effet, de nombreux animaux vertébrés destinés à l'alimentation hébergent dans leur tube digestif des *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp* et *Yersinia spp*. Ces espèces sont souvent non pathogènes pour ces animaux qui constituent leur principal réservoir (13)(27)(93)(98). Alors que la majorité des infections à *Campylobacter spp.* et à *Yersinia enterocolitica* sont des cas sporadiques, les infections à *Salmonella spp.* peuvent survenir dans le cadre d'épidémies plus larges comme par

exemple les épidémies de *Salmonella agona* survenue en France en 2005 puis 2017 suite à la contamination de lait infantile en poudre (13)(93)(99). La diarrhée à EHEC concerne principalement les enfants de moins de 3 ans qui se contaminent via l'ingestion de viande insuffisamment cuite ou de crudités ayant été en contact avec cette viande (100). Les cas groupés de diarrhées chez des personnes ayant partagé le même repas évoquent en fonction de la durée d'incubation, des symptômes et de l'aliment consommé, différentes étiologies de TIAC (101). Le contact avec les animaux vertébrés, et notamment les animaux de compagnie, peut également être responsable d'une diarrhée bactérienne (13)(102)(103). Les reptiles, nouveaux animaux de compagnie, sont des porteurs sains de *Salmonella spp.* et sont pourvoyeurs d'infections potentiellement sévères chez les nourrissons (104). La notion de voyage en zone endémique peut également orienter vers les différents types de diarrhées. Les destinations à plus haut risque de diarrhée sont l'Afrique (en dehors de l'Afrique du Sud), l'Amérique centrale et du Sud, l'Asie du Sud et du Sud-Est, Haïti et la République Dominicaine (23). Les *E. coli* pourvoyeurs de diarrhée sont responsables d'une part importante de ces infections (23)(105). La part liée aux virus est probablement sous-estimée car ils ne sont pas systématiquement recherchés. *Campylobacter spp.*, *Shigella spp.* et *Salmonella spp.* doivent également être recherchés notamment au retour d'Asie pour *Campylobacter spp.*, et au retour d'Afrique et d'Amérique latine pour la *Shigella spp.* (23). Une bonne connaissance des durées moyennes d'incubation de chaque type de diarrhée est également importante pour s'orienter. La durée moyenne d'incubation des principales causes de diarrhées bactériennes est en général inférieure à 7 jours mais peut varier en fonction de nombreux facteurs liés notamment à l'hôte, à l'inoculum et à la souche (8)(97)(104)(106).

B. Examens complémentaires

Généralement les GEA de l'enfant ne requièrent pas de test de diagnostic spécifique (47). Les investigations complémentaires microbiologiques permettant l'établissement d'un diagnostic étiologique sont indiquées si un traitement anti-infectieux pouvant avoir un intérêt clinique ou diminuer la contagiosité peut être proposé. Une coproculture doit donc être systématiquement réalisée autour d'un cas de shigellose par exemple. Des examens microbiologiques doivent également être menés en cas d'épidémie de maladie diarrhéique dans une collectivité afin d'identifier le pathogène, sa source et de mettre en place des mesures de santé publique. Par ailleurs, les différentes sociétés savantes s'accordent sur le fait qu'un large panel d'examen complémentaires microbiologiques doit être réalisé en cas d'immunosuppression ou de terrain

à risque de complication. Les enfants de moins de 3 mois font partie des patients à risque d'infection invasive. Enfin, une diarrhée prolongée ou persistante doit conduire à la réalisation d'examens complémentaires microbiologiques dans les cas où un traitement peut être envisagé. Les autres principales recommandations concernant la réalisation des examens complémentaires microbiologiques sont résumées dans le Tableau 3. (47)(48)(77)(107).

Tableau 3. Indications des examens complémentaires microbiologiques dans le cadre des diarrhées bactériennes en fonction des différentes sociétés savantes françaises, européennes et américaines.

Société savantes	Recommandations
GFHGNP [†] (107) (française)	Examen bactériologique et/ou parasitologique des selles si : <ul style="list-style-type: none"> - Retour de Pays d'Outre Mer - Diarrhée entéro-invasive (syndrome dysentérique) - Etat septique
SPIILF ^{††} (française) (96)	Recherche de <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> et <i>Yersinia spp.</i> si : <ul style="list-style-type: none"> - Retour des tropiques - Fièvre - Signes de gravité Recherche de toxines de <i>C. difficile</i> ^{††††} si diarrhée invasive
ESPGHAN/ESPID ^{†††} (européenne) (47)	Examen complémentaire microbiologique si : <ul style="list-style-type: none"> - Retour de voyage - Diarrhée sanglante sévère - Signes de gravité
IDSA (américaine) ^{††††} (77)	Recherche de <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> et <i>Yersinia spp.</i> ECEH (ou recherche de Shigatoxines) <i>C. difficile</i> ^{††††} si : <ul style="list-style-type: none"> - Retour de voyage si traitement indiqué - Fièvre - Douleurs abdominales intenses - Diarrhée glaireuse ou sanglante - Sepsis Recherche de <i>C. difficile</i> ^{††††} en cas de retour de voyage et prise d'antibiotique dans les 8 à 12 semaines avant Recherche d'espèce du genre <i>Vibrio</i> si voyage en zone endémique

[†] Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

^{††} Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

^{†††} *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases*

^{††††} *Infectious Diseases Society of America*

^{†††††} La présence de toxine de *C. difficile* n'a pas de valeur diagnostic chez les moins de 2 ans (108)

Le protocole des urgences pédiatriques de Bordeaux (Annexe 1) sur la prise en charge de la diarrhée, mis à jour en juin 2018, recommande de réaliser une coproculture chez les enfants immunodéprimés, les moins de 3 mois, en cas d'épidémie en collectivité, en cas de diarrhée entéro-invasive, de signes d'invasivité systémique ou de diarrhée autour d'un cas de shigellose. La coproculture doit être réalisée en libéral en absence de critère de gravité et d'hospitalisation.

La coproculture standard permet de détecter la présence de *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* et *Yersinia spp.* dans les selles. Contrairement aux nouvelles méthodes de

diagnostic moléculaire, elle ne permet pas de faire le diagnostic d'une diarrhée à *E. coli* pourvoyeur de diarrhée (76). Un TDR ou une PCR peuvent être réalisés à la recherche de shigatoxines sécrétées par certains sérotypes d'EHEC (77). Enfin, certains laboratoires peuvent utiliser des milieux de culture permettant d'isoler la souche O157:H7 qui est l'un des sérotypes les plus fréquemment responsable de syndrome hémolytique et urémique (SHU) (77)(109). La détection du *C. difficile* toxigène dans les selles repose sur des tests de diagnostic immunoenzymatiques et moléculaires utilisés selon différents algorithmes en fonction des laboratoires (110). Enfin, ces dernières années, des « PCR multiplexes » ont vu le jour et permettent la détection simultanée de nombreux entéropathogènes bactériens, parasitaires et viraux (66)(76)(111).

La réalisation d'une hémoculture est recommandée principalement en cas de signe de sepsis et chez les patients à risque de complication comme les moins de 3 mois et les immunodéprimés par exemple (50). Le dosage de la CRP et de la PCT n'est pas recommandé pour différencier une diarrhée virale d'une diarrhée bactérienne. Une CRP normale n'élimine pas une cause bactérienne (47). La Numération Formule Sanguine (NFS) peut orienter le clinicien vers une diarrhée bactérienne invasive en cas d'hyperleucocytose à PNN (50). La réalisation d'une imagerie abdominale peut avoir un intérêt pour rechercher une complication infectieuse locale ou régionale (50).

C. Prise en charge thérapeutique

Le traitement symptomatique comporte en priorité la réhydratation. Il est recommandé de privilégier la réhydratation orale ou entérale avec une solution de réhydratation à osmolarité réduite afin de compenser les pertes d'eau et d'électrolytes. La réhydratation par voie intraveineuse doit être réservée aux situations où il existe des troubles de la conscience, un état de choc, un iléus ou une distension abdominale majeure, une acidose sévère ou la persistance de vomissements malgré une réhydratation orale ou entérale bien conduite. Les antiémétiques et anti-diarrhéiques ont une place limitée et ne sont pas dénués de potentiels effets indésirables. Les anti-motilités type loperamide ne sont pas recommandés devant un intérêt limité et un risque d'iléus et de mégacôlon toxique. Les probiotiques sont associés à une diminution de la durée et de l'intensité des symptômes. Cet effet est modéré et l'efficacité est optimale quand ceux-ci sont proposés précocement chez des enfants en bonne santé souffrant de GEA virale (47).

Les diarrhées bactériennes sont souvent bénignes et l'évolution est favorable sans complication dans la grande majorité des cas (48)(50). Une antibiothérapie probabiliste est cependant recommandée par l'IDSA en cas de diarrhée sanglante associé à un terrain à risque comprenant notamment l'âge inférieur à 3 mois et l'immunodépression (50). Dans les recommandations européennes, il est seulement précisé que si une antibiothérapie est indiquée, elle doit être prescrite préférentiellement par voie parentérale chez les moins de 3 mois et les immunodéprimés présentant de la fièvre et en cas de signes de sepsis. Suivant les recommandations européennes, lorsque l'épidémiologie évoque la possibilité d'une infection à *Shigella spp.* ou à *Vibrio Cholerae*, une antibiothérapie doit également être débutée. L'hospitalisation ou le retour en crèche chez un enfant suspect d'infection à *Campylobacter* est également une indication de traitement probabiliste (47). Concernant le type d'antibiotique, l'IDSA propose d'utiliser une C3G chez les enfants de moins de 3 mois et de l'azithromycine chez les plus grands (50). L'azithromycine est active sur la majorité des infections à *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* et *Shigella spp.* mais doit être évitée en cas de suspicion de bactériémie (112). Aucun schéma d'antibiothérapie probabiliste n'est proposé dans les recommandations sur les diarrhées bactériennes du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et de l'ESPGHAN associée à l'ESPID mais il est rappelé que le choix de la molécule doit être fonction de l'épidémiologie locale de *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* et *Shigella spp.* et de leur profil de résistance (47). Le protocole des urgences pédiatriques de Bordeaux recommande de débiter une antibiothérapie probabiliste en cas de diarrhée chez les enfants immunodéprimés et les nourrissons de moins de 3 mois, en cas de diarrhée entéro-invasive avec signes d'invasivité systémique (selles glairo-sanglantes associé à une fièvre élevée, des frissons et une altération de l'état général) et en cas de diarrhée autour d'un cas de shigellose. En dehors de cette dernière indication, l'antibiothérapie recommandée en première intention est une C3G (Annexe 1).

Après identification de l'agent pathogène responsable de la diarrhée, même en présence d'une infection bactérienne, il n'est pas systématiquement recommandé de démarrer une antibiothérapie (47)(48)(50). En effet, l'intérêt du traitement antibiotique est souvent limité et peut parfois être délétère. Il pourrait augmenter le risque de SHU dans le cadre des diarrhées à EHEC sécréteur de shigatoxines et augmenter de la durée du portage en cas d'infection à *Salmonella spp.* (47). Par ailleurs, l'instauration d'un traitement n'est jamais dénuée de risque et l'usage des antibiotiques peut entraîner un risque de sélection de germes résistants (113). En effet, en plus d'agir sur leur cible spécifique, les antibiotiques agissent sur un large panel de

bactéries commensales de nos flores. Certaines de ces bactéries sont utiles et non pathogènes, elles font partie de notre microbiome dont le rôle de barrière est important pour nous protéger contre de nombreuses infections. Le microbiome se reconstitue en partie avec des bactéries résistantes à l'antibiotique prescrit. Ainsi, le réservoir de gènes de résistance augmente parmi les bactéries qui nous colonisent. Ces gènes de résistance peuvent être transférables entre espèces potentiellement pathogènes et non pathogènes via des éléments génétiques mobiles. Ce mécanisme de résistance, contrairement aux mutations chromosomiques, survient à haute fréquence et est pourvoyeur de multirésistance car il peut concerner plusieurs antibiotiques voire plusieurs familles d'antibiotiques. En plus de la dysbiose générée, l'augmentation de ce réservoir peut être source d'infection à des germes potentiellement difficiles à traiter. Par ailleurs, le microbiote, notamment intestinal, présente de nombreuses autres fonctions et une altération de celui-ci a été associée à des pathologies digestives comme les MICI, la maladie cœliaque et le syndrome de l'intestin irritable mais aussi à une augmentation du risque d'allergie, de diabète et d'obésité (113)(114). Cette dysbiose peut également être responsable de diarrhées liées aux antibiotiques comprenant notamment les infections à *C. difficile* (110)(115).

Les principales indications de traitement des diarrhées bactériennes identifiées par la coproculture et leurs objectifs sont résumés dans les Tableaux 4 et 5. Les antibiotiques recommandés en première intention et leurs alternatives sont résumés dans l'Annexe 2. Les définitions d'infection sévère à *Campylobacter spp.* ou d'infection grave à *Salmonella spp.* tout comme la définition de la dysentérie ne sont pas clairement définies dans ces différentes recommandations (47)(48)(50).

Tableau 4. Indications de traitement des infections à *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* et *Yersinia spp* en fonction des sociétés savantes (48)(47)(50).

<i>Campylobacter spp.</i>	
GPIP [†]	Infection sévère (particulièrement à la phase initiale), antibiothérapie non indiquée si patient pauci-symptomatique ou asymptomatique au résultat de la culture
ESPGHAN/ESPID ^{††}	Formes dysentériques, hospitalisation, retour en crèche
IDSA ^{†††}	Formes sévères ou prolongées
<i>Salmonella spp.</i>	
GPIP [†]	Formes graves (sepsis, signes de mauvaise tolérance de la maladie, signes d'invasion), patients à risque de salmonellose invasive ou foyers secondaires, fièvre prolongée, diarrhée persistante
ESPGHAN/ESPID ^{††}	Sujets à risque de salmonellose invasive ou foyers secondaires ^{††††}
IDSA ^{†††}	Sujets à risque de salmonellose invasive ou foyers secondaires ^{††††}
<i>Yersinia spp.</i>	
ESPGHAN/ESPID ^{††}	Bactériémie ou localisation secondaire
<i>Shigella spp.</i>	
GPIP [†]	Systématique pour les Shigelloses prouvées
ESPGHAN/ESPID ^{††}	Pour toute Shigellose prouvée ou suspectée
IDSA ^{†††}	Formes sévères

[†] Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

^{††} *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases*

^{†††} *Infectious Diseases Society of America*

^{††††} âges extrêmes (< 3 mois), immunosuppression (dont asplénisme fonctionnel ou organique, corticothérapie, infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine), maladies inflammatoires du tube digestif, achlorhydrie (98)(116).

Tableau 5. Objectifs du traitement des infections à *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* et *Yersinia spp* (47)(49)(117)(118)

	Diminution de la durée de la diarrhée	Diminution de la durée de l'excrétion fécale	Prévention des complications
<i>Campylobacter spp.</i>	X	X	?
<i>Salmonella spp.</i>	-	-	?
<i>Yersinia spp.</i>	-	-	?
<i>Shigella spp.</i>	X	X	X [†]

[†] Diminution du risque de SHU dans le cas des infections à *S. dysenteria* de sérotype 1

D. Complications

La principale complication de la GEA y compris dans le cadre des diarrhées bactériennes est la déshydratation (47). Les complications des diarrhées bactériennes infectieuses et post-infectieuses sont rares mais potentiellement graves. Les diarrhées à EHEC sécréteurs des shigatoxines 1 et 2 sont responsables dans environ 10 % des cas d'un SHU conduisant au décès dans 3 % à 5 % des cas (100). L'antibiothérapie pourrait jouer un rôle dans l'augmentation du risque de SHU et ne modifie pas la durée des symptômes ni la durée d'excrétion fécale, elle n'est donc pas recommandée dans le cadre des diarrhées à EHEC (47). L'entérite à *Salmonella spp.* se complique d'une bactériémie dans 5 % des cas (98). Celle-ci survient principalement chez les sujets à risque. Une antibiothérapie est systématiquement prescrite chez ces patients dans le but de diminuer le risque de bactériémie et de localisation extra-intestinale (47)(48). Dans le cadre des diarrhées à *S. dysenteriae* sérotype 1, l'instauration d'une antibiothérapie diminue le risque de survenue d'un SHU. En dehors de ces circonstances, il n'est pas clairement établi si la mise en place d'une antibiothérapie prévient la survenue de complication. A titre d'exemple, aucune étude n'a permis jusque-là de déterminer si l'antibiothérapie dans les infections à *Campylobacter* permettait de diminuer le risque de polyradiculonévrite aiguë et celle-ci pourrait même jouer un rôle dans l'augmentation du risque de syndrome de l'intestin irritable (47)(119).

III. Justification de l'étude

A. Problématique

En cas de suspicion de diarrhée bactérienne à *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ou *Yersinia spp.*, l'examen historique de référence est la réalisation d'une coproculture. Le rendu du résultat de cet examen peut mettre jusqu'à 72 heures et la coproculture manque de sensibilité pour la détection des *Campylobacters*, principale cause de diarrhée bactérienne. L'antibiothérapie dans les infections à *Campylobacter* permet de diminuer la durée d'excrétion fécale et la durée de la diarrhée, l'effet est plus marqué si le traitement est débuté dans les trois premiers jours de la diarrhée. Le nouveau TDR CAMPYLOBACTER QUIK CHEK™ a été réalisé en routine à partir du 23 juillet 2019 sur toutes les selles provenant des urgences pédiatriques du CHU de Bordeaux et envoyées au laboratoire de bactériologie du CHU de Bordeaux pour la réalisation d'une coproculture. Ce TDR oriente lorsqu'il est positif vers une infection à *Campylobacter*. Cela permet, lorsque c'est indiqué, de débiter une antibiothérapie à laquelle ces bactéries sont habituellement sensibles et d'éviter l'éventuelle prescription inutile d'une C3G. En effet, cette antibiothérapie à large spectre, peut être indiquée pour les autres types de diarrhées bactériennes mais les *Campylobacters* y sont naturellement résistants. Dans le cas des infections à *Campylobacter*, le traitement antibiotique est recommandé uniquement en cas de forme sévère ou dysentérique, de diarrhée prolongée et en cas d'hospitalisation ou de retour en crèche afin de limiter les contaminations secondaires. Si le test est négatif, le clinicien qui a demandé une coproculture peut s'orienter vers une infection à *Shigella spp.*, *Yersinia spp.* ou *Salmonella spp.* Dans ce cas, en dehors d'un contexte épidémiologique évoquant une shigellose, une antibiothérapie est recommandée uniquement en cas d'infection grave, de signes faisant évoquer une bactériémie ou une localisation secondaire ou de terrain à risque de salmonellose invasive. L'impact de l'utilisation en routine du nouveau TDR sur la prise en charge des enfants aux urgences pédiatriques n'a jamais été évalué à notre connaissance.

B. Objectifs

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de la mise en place en routine du nouveau TDR sur la prise en charge thérapeutique étiologique précoce des enfants ayant eu une coproculture aux urgences pédiatriques.

Les objectifs secondaires sont :

- De déterminer les facteurs associés à une prise en charge thérapeutique étiologique inappropriée
- D'évaluer l'impact de la mise en place en routine du TDR sur le taux de prescription d'antibiotique, le type d'antibiotique prescrit et sur le taux d'autres examens complémentaires à visée étiologique prescrits.
- Pour les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*
 - D'évaluer l'impact de la mise en place en routine du nouveau TDR sur la prise en charge thérapeutique étiologique des enfants, sur le taux de prescription d'antibiotique et le type d'antibiotique prescrit, sur le taux d'autres examens complémentaires à visée étiologique prescrits et sur le délai moyen entre la réalisation de la coproculture et la prescription d'antibiotique
 - D'évaluer le délai moyen entre la réalisation de la coproculture et l'accès au TDR par le clinicien ainsi que le moment de la prise en charge où le clinicien a eu accès au TDR et les modalités d'accès à ce TDR
 - D'évaluer le bon usage des antibiotiques
- Pour les enfants avec une coproculture positive à un autre germe
 - D'évaluer le bon usage des antibiotiques
 - D'évaluer l'impact de la mise en place en routine du nouveau TDR sur la prise en charge thérapeutique étiologique des enfants
- Pour les enfants avec une coproculture négative
 - D'évaluer le taux de prescription d'antibiotique et le motif de prescription de ces antibiotiques

IV. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique. Ont été inclus tous les enfants de 0 à 18 ans pour qui une coproculture a été prescrite aux urgences pédiatriques du CHU de Bordeaux et réalisée au laboratoire de bactériologie du CHU de Bordeaux entre le 23 juillet 2018 et le 22 juillet 2020, soit un an avant et un an après la mise en place du TDR en routine. La période 1 de l'étude s'étend donc du 23 juillet 2018 au 22 juillet 2019 et la période 2 du 23 juillet 2019 au 22 juillet 2020 hors « période COVID-19 » (entre le 26/03/2020 et le 29/04/2020). Lors de la « période COVID-19 », les TDR ont temporairement arrêté d'être réalisés du fait de la réorganisation du laboratoire de microbiologie liée à l'épidémie en France. Ont été exclus les enfants ayant nécessité une prise en charge chirurgicale ou ayant reçu des antibiotiques pour un diagnostic différentiel fait aux urgences lorsque leur coproculture était négative.

Mise en place du TDR en routine

Les séniors et les internes travaillant ou effectuant des gardes aux urgences pédiatriques ont été informés par mail de la mise en place du TDR en routine. Les techniciens du laboratoire de bactériologie du CHU avaient pour consigne de réaliser systématiquement ce test sur les selles envoyées depuis les urgences pédiatriques pour la réalisation d'une coproculture. Le TDR n'était pas prescrit par les cliniciens. Le test était réalisé de manière concomitante à l'ensemencement des selles pour la réalisation d'une coproculture, examen réalisé 24 heures sur 24 au CHU de Bordeaux.

Source des données

Le logiciel Synergy® utilisé au laboratoire de bactériologie du CHU de Bordeaux a permis d'identifier les prescriptions de coproculture réalisées par les cliniciens des urgences pédiatriques. Les informations concernant les patients et leur séjour ont été recueillis à partir des dossiers informatisés sur le logiciel DxCare®.

Variables d'intérêt

Nous avons recueilli pour chaque patient les caractéristiques épidémiologiques : âge, sexe, notion de voyage dans les zones endémiques de diarrhées bactériennes dans les 15 jours précédant le début de la diarrhée (Afrique hors Afrique du Sud, Asie du Sud et du Sud-Est, Amérique centrale et du Sud, Haïti et la République Dominicaine) et les caractéristiques

cliniques : présence de diarrhée, type de diarrhée (aqueuse, glaireuse et/ou sanglante), durée de la diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, valeur maximale de la fièvre et signes de mauvaise tolérance de la fièvre (frissons, marbrures inhabituelles et lèvres cyanosées aux pics de fièvres). Chaque caractéristique clinique a été considérée comme présente si elle était rapportée dans l'histoire de la maladie ou si elle était constatée à l'examen clinique des patients. Elle a été considérée comme absente sinon. Les complications locorégionales et générales infectieuses et non infectieuses hors déshydratation simple ont également été recueillies. Le terrain a été pris en compte lorsqu'il était à risque d'infection bactérienne potentiellement plus sévère. Les facteurs de risque recueillis étaient donc l'âge inférieur à trois mois, l'immunosuppression dont le traitement par corticoïdes, la drépanocytose, la notion de MICI et l'achlorydrie. Nous avons également regardé si un diagnostic différentiel ou complémentaire pouvant expliquer les symptômes avait été fait par le clinicien lors du passage aux urgences ou à postériori. Les résultats de la coproculture et des TDR ont été relevés. Ont également été recueillis les examens complémentaires à visée étiologique microbiologiques (hors hémoculture) et d'imagerie demandés par les cliniciens et leurs résultats et les examens complémentaires sanguins (CRP, NFS, hémocultures) prescrits par les cliniciens ou réalisés en externe le jour de la consultation aux urgences. Les notions de réhydratation par voie veineuse et d'hospitalisation ont été relevées. La prescription d'antibiotique par les cliniciens et ses caractéristiques (type d'antibiotique, dose, durée, délai entre l'envoi de la coproculture au laboratoire et le début de cet antibiothérapie, motif d'antibiothérapie, date et heure de prescription) ont également été recueillies. Nous avons considéré les prescriptions d'antibiotiques uniquement si celles-ci avaient été réalisées avant le résultat de la coproculture. Le terme de diarrhée bactérienne a été utilisé dans cette étude pour définir les infections à *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ou *Yersinia spp.* même en absence de diarrhées. Enfin, nous avons relevé les informations concernant la communication du TDR par le laboratoire et le délai d'accès au TDR ainsi que le moment de la prise en charge où le clinicien a eu accès au TDR. La date et l'heure de prise en charge était l'heure de prescription des antibiotiques pour les patients ayant reçu des antibiotiques ou l'heure de la coproculture pour les patients n'ayant pas reçu d'antibiotique. Les patients ont été ainsi été considérés comme pris en charge hors période de garde (semaine de 8h30 à 19h) ou en période de garde (semaine de 19h à 8h30 ou week-end et jours férié).

Critères de jugement

○ Objectif principal

Le critère de jugement principal était le fait que la prescription ou l'absence de prescription d'antibiotique soit appropriée ou non à la suite de la prise en charge initiale aux urgences. Ce critère de jugement principal a été évalué en fonction des résultats de la coproculture et du TDR et des recommandations pouvant inclure des éléments cliniques, liés au terrain, à l'histoire de la maladie et à la prise en charge de l'enfant. Lorsqu'un antibiotique était prescrit cette prescription était considérée comme appropriée uniquement si la coproculture était positive et si l'antibiothérapie était conforme aux recommandations actuelles françaises (Guide de prescription des antibiotiques en pédiatrie, GPIP, 2016), européennes (Mise à jour 2014 des recommandations sur la GEA de l'enfant, ESPGHAN/ESPID), ou américaines (Diagnostic et prise en charge des diarrhées infectieuses, IDSA, 2017) en termes de type d'antibiotique et d'indications. Nous avons considéré le type d'antibiotique comme approprié lorsqu'il s'agissait de l'antibiothérapie recommandée en première intention ou en alternative avant réalisation de l'antibiogramme (Annexe 2). L'antibiothérapie était considérée comme inappropriée le cas échéant. L'antibiothérapie a été prise en compte uniquement si elle avait été prescrite avant le résultat de la coproculture. L'absence de prescription d'antibiotique a été considérée comme appropriée lorsque la coproculture était négative ou lorsque la coproculture était positive à *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ou *Yersinia spp.* et que l'antibiothérapie n'était pas recommandée dans le cadre de ces infections selon ces mêmes recommandations. Le critère de jugement principal a été évalué et comparé sur les deux périodes.

Les critères ayant permis d'évaluer a posteriori si la prescription ou l'absence de prescription d'antibiotique était appropriée en fonction des résultats de la coproculture et du TDR étaient les suivants :

Coproculture ou TDR positif à *Campylobacter spp.* : L'antibiothérapie a été considérée comme indiquée si le patient était immunodéprimé, présentait des diarrhées prolongées ou persistantes (supérieures à 7 jours) et si un retour en crèche chez un enfant symptomatique était prévu. De plus, les patients ayant été hospitalisés ou ayant nécessité une réhydratation par voie veineuse ont été considérés comme sévères donc devant recevoir des antibiotiques selon les recommandations. Pour les patients non hospitalisés, du fait de l'absence de définition précise de l'infection sévère à *Campylobacter spp.* et du syndrome dysentérique dans les recommandations, nous avons demandé à trois experts pédiatres de suivre les recommandations pour chaque dossier clinique. Pour ceci, une synthèse des recommandations leur a été adressée

avec un résumé des observations médicales anonymisées extraites du logiciel DxCare®. La question posée pour chaque dossier était de savoir si pour eux une antibiothérapie devait ou non être prescrite selon les recommandations. Nous avons retenu l'avis majoritaire (au moins deux des trois cliniciens du même avis) pour chaque dossier. Parmi les trois pédiatres experts, l'un d'eux était urgentiste spécialisé en infectiologie, un autre était spécialisé en gastroentérologie et le 3^{ème} était urgentiste spécialisé en gastroentérologie. Tous les pédiatres effectuaient des gardes aux urgences pédiatriques. Deux pédiatres exerçaient au CHU de Bordeaux et le 3^{ème} exerçait dans un autre CHU.

Coproculture positive à *Salmonella spp.* : L'antibiothérapie a été considérée comme indiquée si le patient présentait des facteurs de risque de salmonellose invasive, une diarrhée persistante définie comme une diarrhée supérieure à 14 jours ou une fièvre prolongée définie comme une fièvre de plus de 20 jours. Les facteurs de risque de salmonellose invasive relevés étaient les facteurs de risque d'infection bactérienne potentiellement plus sévère définis auparavant. L'antibiothérapie était également recommandée pour les infections graves à *Salmonella spp.*. Ainsi les patients non hospitalisés ont été considérés comme ayant des formes cliniques non graves de salmonellose. La définition d'infection grave n'étant pas précisée dans les recommandations, nous avons pour les patients hospitalisés, de la même manière que pour les infections à *Campylobacter spp.*, demandé aux trois mêmes cliniciens de définir si pour eux une antibiothérapie devait ou non être prescrite selon les recommandations.

Coproculture positive à *Yersinia spp.* : L'antibiothérapie a été considérée comme indiquée dans les cas où l'infection se compliquait d'une bactériémie ou de localisations secondaires. Ainsi, les patients non hospitalisés ou en cas d'hospitalisation, n'ayant pas eu de fièvre ou d'hémoculture réalisée et n'ayant pas eu de localisation secondaire mise en évidence ont été considérés comme ne devant pas recevoir d'antibiotique.

Coproculture positive à *Shigella spp.* : L'antibiothérapie a été considérée comme indiquée dans tous les cas.

○ Objectifs secondaires

Le fait que la prescription ou l'absence de prescription d'antibiotique soit appropriée ou non en fonction des deux périodes a également été évalué chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*, chez ceux ayant eu une coproculture positive à un autre germe et chez ceux ayant eu une coproculture négative.

Le bon usage des antibiotiques a également été observé en fonction des deux périodes. Il était défini par la présence combinée de la bonne antibiothérapie (1^{ère} intention ou alternative), dans

la bonne indication comme définie dans le critère de jugement principal, à la bonne dose et pendant la bonne durée. L'antibiothérapie de première intention considérée pour les infections à *Campylobacter spp.* était l'azithromycine à une dose comprise entre 10 et 20 mg/kg/j pendant 3 jours. Pour les infections à *Salmonella spp.*, l'antibiothérapie de première intention considérée était la ceftriaxone à une dose de 50 mg/kg/j pendant 3 à 5 jours. Les alternatives possibles, leurs doses, leurs durées et les antibiothérapies recommandées dans le cadre des infections à *Yersinia spp.* et *Shigella spp.* sont présentées dans l'annexe 2.

Le taux de prescription d'antibiotique, le type d'antibiotique prescrit et le taux d'autres examens complémentaires à visée étiologique prescrit ont été comparés entre les deux périodes pour les enfants ayant eu une coproculture aux urgences pédiatriques mais aussi parmi les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*.

Le délai moyen entre la coproculture et le début de l'antibiothérapie a été calculé entre l'heure de prélèvement de la coproculture et l'heure à laquelle l'ordonnance d'antibiotique ou la prescription d'antibiotiques ont été faites par le clinicien. En absence de ces informations, l'heure à laquelle le clinicien a notifié le début d'une antibiothérapie dans l'observation médicale sur le logiciel DxCare® a été prise en compte.

Le délai moyen entre la réalisation de la coproculture et l'accès au TDR a été calculé entre l'heure de prélèvement de la coproculture et l'heure à laquelle le laboratoire a informé par téléphone le clinicien du résultat ou à défaut l'heure à laquelle le test a été notifié pour la première fois dans l'observation médicale.

Nous avons regardé si le clinicien avait eu accès au TDR avant ou après le résultat de la coproculture, avant ou après la sortie du patient et avant ou après la prescription d'antibiotiques. Concernant les modalités d'accès à ce TDR, nous avons comptabilisé le nombre de résultats de TDR communiqués aux cliniciens par téléphone et ceux uniquement rendus via le logiciel DxCare®.

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage et les variables quantitatives en termes de médiane et d'intervalle interquartile. Les analyses comparatives ont été réalisées avec des tests de Student ou d'analyse de variance pour les variables quantitatives et des tests du Chi 2 ou des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives. La recherche de facteurs associés à une antibiothérapie appropriée ou non a été réalisée à l'aide de modèles de régression logistique avec analyses univariée et multivariée (méthode pas à pas descendante). Les variables étudiées comme potentiels facteurs associés à une prise en charge

thérapeutique étiologique inappropriée étaient les caractéristiques épidémiologiques, les caractéristiques cliniques, le terrain, la réalisation ou non d'une CRP et sa valeur, et la notion de prise en charge en période de garde ou hors période de garde. Les variables ayant une valeur de p inférieure à 0,25 en analyse univariée ont été sélectionnées pour l'analyse multivariée. Les fluctuations d'échantillonnage associées aux *odds-ratio* ont été estimées avec des intervalles de confiance à 95 % bilatéraux. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS® University (SAS Institute) et Excel®.

Aspect réglementaire

L'étude était une recherche interne entrant dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine. Par conséquent, elle ne nécessitait pas de démarche particulière en dehors d'une inscription au registre des activités de traitement.

V. Résultats

A. Diagramme de Flux (Figure 8.)

Au total, 299 coprocultures ont été prescrites par des médecins des urgences pédiatriques et réalisées au laboratoire du CHU de Bordeaux entre le 23 juillet 2018 et le 22 juillet 2020. Cinq coprocultures ont été réalisées en double pour le même enfant à moins de deux heures d'intervalle et une coproculture n'a pas été réalisée. Treize enfants avec une coproculture négative ont nécessité une prise en charge chirurgicale ou ont reçu des antibiotiques pour un diagnostic différentiel fait aux urgences. Enfin, sur la deuxième période, huit enfants ont eu une coproculture sur la « période COVID-19 » et n'ont donc pas eu de TDR. Nous avons donc inclus dans notre étude 272 coprocultures prescrites depuis les urgences pédiatriques pour 270 enfants lors de 272 séjours différents. Cent cinquante et une coprocultures ont été réalisées sur la première période et 121 sur la deuxième période (Figure 8). Sur cette deuxième période, 116 enfants ont eu un TDR. Parmi les enfants n'ayant pas eu de TDR un enfant avait une coproculture positive à *Campylobacter spp.* et les autres avaient une coproculture négative.

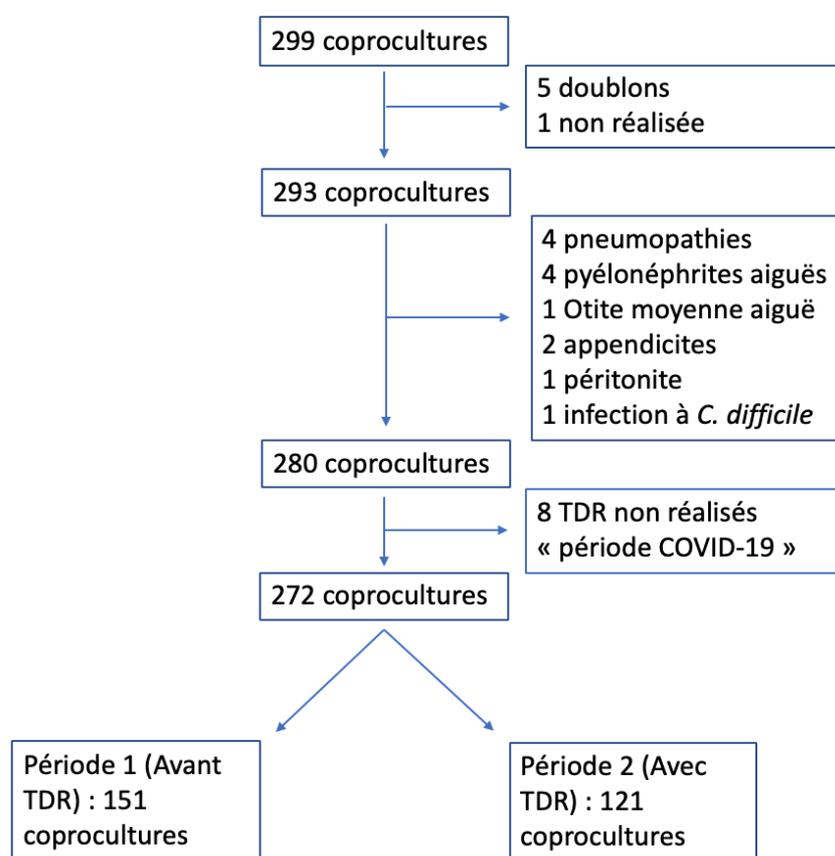


Figure 8. Diagramme de Flux

B. Principales caractéristiques de la population

Les principales caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 6. Le *sex-ratio* était de 1,3 garçons pour une fille et la médiane d'âge était de 2,4 ans. La plupart des enfants (84 %) n'avait aucun terrain à risque. Les retours de régions endémiques retrouvés étaient par ordre de fréquence l'Afrique du Nord, l'Afrique subsaharienne et l'Asie et concernaient moins de 10 % des enfants. Parmi les enfants avec des diarrhées glaireuses et/ou sanglantes, 51 % avaient une coproculture ou un TDR positif contre 19 % des enfants n'ayant pas cette symptomatologie. Une grande majorité des enfants présentait une diarrhée aiguë au moment de la coproculture. Près de la moitié des enfants présentait des douleurs abdominales et/ou des vomissements. Pour les infections à *Campylobacter spp.* la coproculture était positive pour 56 patients et le TDR était positif pour 59 patients (comprenant les 56 patients avec une coproculture positive). Le TDR a donc permis de diagnostiquer trois infections à *Campylobacter spp.* qui n'auraient pas été diagnostiquées avec la coproculture seule. Les infections à *Campylobacter spp.* représentaient 60 % des infections bactériennes retrouvées. Parmi les enfants qui avaient une CRP négative, un seul avait une diarrhée bactérienne alors que chez ceux ayant une CRP ≥ 5 mg/L plus de la moitié (53 %) avaient une coproculture ou un TDR positif. Aucune hémoculture n'est revenue positive à un entéropathogène. Un tiers des enfants ont dû avoir une réhydratation intraveineuse et 44 % ont été hospitalisés. Trente enfants (11 %) ont eu un diagnostic différentiel ou associé pouvant expliquer les symptômes dont 18 diarrhées virales mise en évidence par PCR. Les autres diagnostics relevés étaient : deux découvertes de MICI, une diarrhée sanglante post-chirurgie digestive, une découverte de maladie métabolique, quatre diarrhées avec présence de shigatoxine 2 dans les selles et quatre autres infections virales. Douze enfants ont eu besoin d'au moins un remplissage vasculaire pour une insuffisance circulatoire compensée secondaire à une déshydratation sévère ou un sepsis et trois enfants se sont avérés avoir un SHU secondaire à une infection à EHEC. Aucune autre complication (hors déshydratation simple) n'est survenue, notamment aucune complication générale à type bactériémie ou de localisation secondaire ni aucune complication locorégionale digestive.

Tableau 6. Principales caractéristiques de la population

Caractéristiques	Total N = 272	
	N	(%)
Sexe		
Homme	154	(56,6)
Femme	118	(43,3)
Age, an (25^{ème}-75^{ème})	2,4	(0,8 ; 5,1)
< 1 an	79	(29,0)
[1-2 ans[47	(17,3)
[2-6 ans[87	(32,0)
≥ 6 ans	59	(21,7)
Terrain à risque		
Aucun	228	(83,8)
< 3 mois	40	(14,7)
Immunodéprimé [†]	2	(0,7)
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	2	(0,7)
Voyage	19	(7,0)
Diarrhées		
Absence	31	(11,4)
Diarrhées glaireuses et/ou sanglantes	140	(51,5)
Diarrhées aqueuses	101	(37,1)
Durée de la diarrhée, jour (25^{ème}-75^{ème})	3	(1,0 ; 4,0)
Fièvre		
Absence	99	(36,4)
Fièvre bien tolérée	112	(41,2)
Fièvre mal tolérée	61	(22,4)
Douleurs abdominales	124	(45,6)
Vomissements	125	(46)
Diarrhée bactérienne		
Oui	97	(35,7)
<i>Campylobacter spp.</i>	59	(21,7)
<i>Salmonella spp.</i>	32	(11,8)
<i>Shigella spp.</i>	2	(0,7)
<i>Yersinia spp.</i>	4	(1,4)
Non	175	(64,3)
Bilan biologique^{††}	158	(58,0)
CRP		
Non réalisée	113	(41,6)
Réalisée	158	(58,1)
CRP < 5mg/L	44	(16,2)
CRP 5-50mg/L	73	(26,8)
CRP > 50mg/L	41	(15,1)
Hémoculture	44	(16,2)
Hydratation par voie intra-veineuse	92	(33,8)
Hospitalisation	119	(43,8)
Prise en charge		
En garde	129	(47,4)
Hors garde	143	(52,6)
Complications	15	(5,5)

[†] Un enfant ayant une drépanocytose SS et un enfant ayant une aplasie médullaire congénitale.

^{††} comprenant une NFS et/ou une CRP

C. Caractéristiques de la population en fonction des deux périodes

Les caractéristiques de la population en fonction des deux périodes sont résumées dans le Tableaux 7. En dehors des vomissements nettement moins représentés chez les enfants de la période 2, aucune différence significative n'a été observée entre les deux périodes concernant les caractéristiques de la population. Les caractéristiques de la population des enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* sont jointes dans l'Annexe 3.

Tableau 7. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des enfants en fonction des deux périodes d'étude.

	Total N = 272		Période 1 Avant TDR N = 151		Période 2 Avec TDR N = 121		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Sexe							0,713
Homme	154	(56,6)	84	(55,6)	70	(57,9)	
Femme	118	(43,3)	67	(44,4)	51	(42,1)	
Age, an (25^{ème};75^{ème})	2,4	(0,8 ; 5,1)	2,3	(0,8 ; 4,8)	2,6	(0,7 ; 6,2)	0,500
< 1 an	79	(29,0)	44	(29,1)	35	(28,9)	
[1-2 ans[47	(17,3)	26	(17,2)	21	(17,4)	
[2-6 ans[87	(32,0)	54	(35,8)	33	(27,3)	
≥ 6 ans	59	(21,7)	27	(17,9)	32	(26,5)	
Terrain à risque							0,144
Aucun	228	(83,8)	126	(83,4)	102	(84,3)	
< 3 mois	40	(14,7)	23	(15,2)	17	(14)	
Immunodéprimé [†]	2	(0,7)	0	(0,0)	2	(1,7)	
MICI ^{††}	2	(0,7)	2	(1,3)	0	(0,0)	
Voyage	19	(7,0)	9	(6,0)	10	(8,3)	0,459
Diarrhées							0,119
Absence	31	(11,4)	17	(11,3)	14	(11,6)	
Diarrhées glaireuses et/ou sanglantes	140	(51,5)	70	(46,4)	70	(57,8)	
Diarrhées aqueuses	101	(37,1)	64	(42,4)	67	(30,6)	
Durée de la diarrhée, jour (25^{ème};75^{ème})	3,0	(1,0 ; 4,0)	3,0	(1,0 ; 5,0)	2,0	(1,0 ; 4,0)	0,091
Fièvre							0,789
Absence	99	(36,4)	55	(36,4)	44	(36,4)	
Fièvre bien tolérée	112	(41,2)	60	(39,7)	52	(43,0)	
Fièvre mal tolérée	61	(22,4)	36	(23,8)	25	(20,7)	
Douleurs abdominales	124	(45,6)	61	(40,4)	63	(52)	0,055
Vomissement	125	(46)	81	(53,6)	44	(36,4)	0,005
Diarrhée bactérienne							0,217
Oui	97	(35,7)	49	(32,4)	48	(39,7)	
<i>Campylobacter</i> <i>spp.</i>	59	(21,7)	24	(19,8)	35	(23,2)	
<i>Salmonella spp.</i>	32	(11,8)	20	(13,2)	12	(9,9)	
<i>Shigella spp.</i>	2	(0,7)	2	(1,3)	0	(0,0)	
<i>Yersinia spp.</i>	4	(1,4)	3	(2,0)	1	(0,8)	
Non	175	(64,3)	102	(67,6)	73	(60,3)	
Bilan biologique^{†††}	158	(58,0)	92	(60,9)	66	(54,6)	0,289
CRP							0,433
Non réalisée	114	(41,9)	58	(38,4)	56	(46,3)	
Réalisée	158	(58,1)	93		65		
CRP < 5mg/L	44	(16,2)	25	(16,6)	19	(15,7)	
CRP 5-50mg/L	73	(26,8)	46	(30,5)	27	(22,3)	
CRP > 50mg/L	41	(15,1)	22	(14,6)	19	(15,7)	
Hémoculture	44	(16,2)	29	(19,2)	15	(12,4)	0,130
Hydratation par voie intra-veineuse	92	(33,8)	55	(35,4)	37	(30,6)	0,311
Hospitalisation	119	(43,75)	71	(47)	48	(39,7)	0,225
Prise en charge							0,119
En garde	129	(47,4)	78	(51,7)	51	(42,1)	
Hors garde	143	(52,6)	73	(48,3)	70	(57,9)	
Complications	15	(5,5)	10	(6,6)	5	(4,1)	0,371

[†]Un enfant ayant une drépanocytose SS et un enfant atteint d'une aplasie médullaire congénitale

[†] Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

^{†††} comprenant une NFS et/ou une CRP

D. Objectif principal

Une diminution significative de la prise en charge thérapeutique étiologique appropriée a été observée chez les enfants ayant eu une coproculture prescrite aux urgences pédiatriques après la mise en place du test en routine (période 2). Cette différence était principalement due à une augmentation de prescriptions d'antibiotique hors indication (Tableau 8).

Tableau 8. Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée ou non en fonction des deux périodes

	Total		Période 1		Période 2		p-value
	N = 272		Avant TDR		Avec TDR		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée							0,041
OUI	184	(67,7)	110	(72,9)	74	(61,2)	
Antibiothérapie indiquée et prescription appropriée	16	(5,9)	7	(4,6)	9	(7,4)	
Antibiothérapie non indiquée et pas d'antibiotique prescrit	168	(61,8)	103	(68,2)	65	(53,7)	
NON	88	(32,4)	41	(27,2)	47	(39,1)	
Antibiothérapie non indiquée et antibiotique prescrit	72	(26,5)	32	(21,2)	40	(33,0)	
Antibiothérapie indiquée et pas d'antibiotique prescrit	14	(5,1)	8	(5,3)	6	(5,0)	
Antibiothérapie indiquée et mauvais antibiotique prescrit	2	(0,7)	1	(0,7)	1	(0,8)	

E. Objectifs secondaires

Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée ou non parmi les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

Une diminution significative de la prise en charge thérapeutique étiologique appropriée a été observée chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* ayant consulté aux urgences pédiatriques après la mise en place du test en routine (Tableau 9). Cette différence était principalement due à une augmentation de prescriptions d'antibiotique hors indication. Il semblait cependant y avoir également une augmentation de prescriptions d'antibiotique dans les cas où elle était indiquée entre la première et la deuxième période. Les deux enfants ayant reçu la mauvaise antibiothérapie avaient reçu une C3G en antibiothérapie probabiliste. Le patient de la période 1 a reçu cette antibiothérapie dans le cadre d'une suspicion de PNA. Le patient de la période 2 a reçu cette antibiothérapie en probabiliste dans le cadre d'une suspicion de diarrhée bactérienne. Pour ce 2^{ème} patient, le résultat du TDR a été obtenu

moins de 2h après réalisation de la coproculture et a permis au clinicien de modifier l'antibiothérapie et de prescrire de l'azithromycine. Tous les autres patients ont reçu l'antibiothérapie recommandée en première intention dans le cadre des infections à *Campylobacter spp.* soit l'azithromycine. Parmi les sept enfants n'ayant pas reçu d'antibiotique sur la deuxième période, le résultat du TDR n'était pas mentionné dans le dossier avant le résultat de la coproculture pour trois patients et pour un quatrième, le TDR n'avait pas été réalisé. Pour les trois autres patients, le TDR a été vu tardivement dans la prise en charge et après la sortie du patient de l'hôpital. Les parents de ces trois patients ont été recontactés par les urgentistes après réception du résultat du TDR, deux d'entre eux étaient asymptomatiques et le troisième devait aller voir son pédiatre avec ce résultat afin de statuer sur la nécessité d'une antibiothérapie.

Tableau 9. Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée ou non en fonction des deux périodes chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

	Total N = 59		Période 1 Avant TDR N = 24		Période 2 Avec TDR N = 35		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée						
OUI	23	(39,0)	13	(54,2)	10	(28,6)	
Antibiothérapie indiquée et bonne antibiothérapie prescrite	10	(16,9)	2	(8,3)	8	(22,9)	
Antibiothérapie non indiquée et pas d'antibiotique prescrit	13	(22,0)	11	(45,8)	2	(5,7)	
NON	36	(61)	11	(45,8)	25	(71,4)	
Antibiothérapie non indiquée et antibiotique prescrit	24	(40,7)	5	(20,8)	19	(54,3)	
Antibiothérapie indiquée et pas d'antibiotique prescrit	10	(16,9)	5	(20,8)	5	(14,3)	
Antibiothérapie indiquée et mauvais antibiotique prescrit	2	(3,4)	1	(4,1)	1	(2,9)	

Indication à une antibiothérapie chez les patients avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

Les éléments ayant justifié l'indication à une antibiothérapie chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* sont présentés dans le Tableau 10 pour la période 1 et le Tableau 11 pour la période 2.

Tableau 10. Indication d'antibiothérapie chez les enfants avec une coproculture positive à *Campylobacter spp.* sur la période 1 (Avant TDR).

	Avis des cliniciens N = 19	Hospitalisation N = 4	Hydratation IV N = 0	Diarrhées prolongées N = 1	TOTAL N = 24
Antibiothérapie indiquée	11	4	0	1	16
Antibiothérapie prescrite	1	2	0	0	3
Antibiothérapie non prescrite	10	2	0	1	12
Antibiothérapie non indiquée	8	-	-	-	8
Antibiothérapie prescrite	5	-	-	-	5
Antibiothérapie non prescrite	3	-	-	-	3

Tableau 11. Indication d'antibiothérapie chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* sur la période 2 (Avec TDR).

	Avis des cliniciens N = 24	Hospitalisation N = 8	Hydratation IV N = 1	Diarrhées prolongées N = 2	TOTAL N = 24
Antibiothérapie indiquée	4	8	1	1	14
Antibiothérapie prescrite	2	6	0	1	9
Antibiothérapie non prescrite	2	1	1	1	5
Antibiothérapie non indiquée	20	-	-	-	20
Antibiothérapie prescrite	19	-	-	-	19
Antibiothérapie non prescrite	1	-	-	-	1

Prescription d'antibiotique parmi les enfants avec une coproculture ou un TDR négatif

Le taux d'antibiothérapie était stable à 23 % entre la période 1 et la période 2 chez les enfants ayant une coproculture négative. Le type d'antibiothérapie prescrit et le motif de cette antibiothérapie sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Antibiotique prescrit et motif chez les enfants avec une coproculture négative

	Total N = 40		Période 1 Avant TDR N = 23		Période 2 Avec TDR N = 17	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
	Azithromycine	24	(60,0)	14	(60,9)	9
Pour suspicion de diarrhée bactérienne	24	(60,0)	14	(60,9)	9	(52,9)
Autre[†]	18	(45,0)	10	(43,5)	8	(47,1)
Pour suspicion de diarrhée bactérienne	6	(15,0)	3	(13,0)	3	(17,6)
Pour suspicion INBT ^{††}	8	(20,0)	5	(21,7)	3	(17,6)
Pour sepsis chez l'immunodéprimé	2	(5,0)	0	(0,0)	2	(11,8)
Pour autre cause	2	(5,0)	2	(8,7)	0	(0,0)

[†]C3G (17/18) +/- associé à un aminoside ou du métronizodole, piperacilline-tazobactam (1/18)

^{††} infection néonatale bactérienne tardive

Prise en charge thérapeutique étiologique appropriée parmi les enfants avec une coproculture positive à *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ou *Yersinia spp.*

Aucune antibiothérapie n'a été prescrite avant le résultat de la coproculture chez les enfants pour qui cet examen a détecté à posteriori la présence de *Shigella spp.* ou de *Yersinia spp.* dans les selles. Pour les shigelloses, la prise en charge a donc été considérée comme inappropriée et pour les yersiniose, étant donné l'absence d'hospitalisation pour trois d'entre eux et l'absence de fièvre, d'hémoculture réalisée et de localisation secondaire compliquant l'infection pour le quatrième, la prise en charge a été considérée comme appropriée. Concernant les enfants avec une coproculture positive à *Salmonella spp.*, il n'y avait pas de différence significative du taux de prise en charge étiologique appropriée entre les deux périodes. Sur la 1^{ère} période, la prise en charge a été appropriée pour 75 % des enfants contre 58,3 % sur la 2^{ème} période ($p = 0,4382$). La totalité des enfants ayant reçu une antibiothérapie dans la bonne indication étaient des enfants hospitalisés pour qui l'avis des cliniciens a estimé que l'antibiothérapie avait été prescrite dans la bonne indication selon les recommandations. Parmi les enfants ayant reçu des antibiotiques hors recommandations, la moitié était rentrée au domicile après leur passage aux urgences et ils ont donc été considérés comme ayant des infections non graves. L'autre moitié était des enfants hospitalisés pour qui l'avis des cliniciens a estimé que l'antibiothérapie avait été prescrite hors recommandations.

Facteur associés à une prise en charge thérapeutique étiologique inappropriée

L'analyse univariée est présentée dans le Tableau 13. Les facteurs associés à une prise en charge étiologique inappropriée en analyse multivariée étaient la diarrhée glaireuse et/ou sanglante, une valeur de CRP supérieure ou égale à 5mg/L et une consultation aux urgences durant la période 2 chez les enfants qui ne présentaient pas de douleur abdominale (Tableau 14).

Tableau 13. Facteurs associés à une prise en charge thérapeutique étiologique inappropriée : analyse univariée, n = 272

Variable	OR (IC 95%)	p-value global
Période 2 (Avec TDR) (Référence : Période 1 (Avant TDR))	1,70 (1,02; 2,84)	0,041
Age en classes (Référence : < 1 an)		0,003
De 1 an à 2 ans	1,81 (0,78; 4,20)	
De 2 ans à 6 ans	2,74 (1,35; 5,56)	
> 6 ans	3,14 (1,46; 6,73)	
Sexe (Référence : Masculin)	0,92 (0,55; 1,54)	0,758
Diarrhée (Référence : Diarrhées aqueuses)		0,002
Pas de diarrhée	1,93 (0,79; 4,73)	
Diarrhées glaireuses et/ou sanglantes	2,87 (1,58; 5,19)	
Fièvre (Référence : Pas de fièvre)		0,015
Fièvre bien tolérée	2,44 (1,33; 4,47)	
Fièvre mal tolérée	1,70 (0,84; 3,49)	
Vomissement (Référence : Non)	0,60 (0,36; 1,01)	0,054
Douleurs abdominales (Référence : Non)	2,25 (1,34; 3,77)	0,002
Prise en charge en période garde (Référence : Non)	1,20 (0,72; 2,00)	0,478
Terrain à risque (Référence : Non)	0,55 (0,26; 1,16)	0,116
Retour de voyage (Référence : Non)	0,92 (0,39; 2,21)	0,856
CRP (Référence : Non réalisée)		0,012
< 5 mg/L	0,47 (0,19; 1,16)	
5-50 mg/L	1,73 (0,94; 3,21)	
> 50 mg/L	2,03 (0,97; 4,27)	

Tableau 14. Facteurs associés à une prise en charge thérapeutique étiologique inappropriée : analyse multivariée, n = 272

Variable	OR (IC 95%)		p-value globale
	Avec douleurs abdominales	Sans douleur abdominale	
Période 2 (Avec TDR) (Référence : Période 1 (Avant TDR))	0,89 (0,13 ; 6,15)	2,97 (1,33; 6,71)	0,007
Diarrhée (Référence : Diarrhées aqueuses)			0,008
Pas de diarrhée	1,73 (0,65; 4,56)		0,273
Diarrhées glaireuses et/ou sanglantes	2,75 (1,45; 5,22)		0,002
Terrain à risque (Référence : Non)	0,94 (0,40; 2,23)		0,902
CRP (Référence : Non réalisée)			0,008
< 5mg/L	0,57 (0,22; 1,48)		0,283
5-50mg/L	2,08 (1,07; 4,04)		0,016
> 50mg/L	2,25 (1,01; 5,04)		0,040

Taux de prescription d'antibiotique et type d'antibiotique prescrit en fonction des deux périodes

Une augmentation significative du taux d'antibiotique prescrit a été observée sur la 2^{ème} période (Tableau 15). Cette augmentation a également été observée chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* (Tableau 16). Les antibiotiques adaptés à la coproculture n'ont par définition pas été pris en compte. Sur la première période 11 patients ont reçu une antibiothérapie adaptée à la coproculture dont cinq patients avec une coproculture positive à *Campylobacter spp.*, cinq patients avec une coproculture positive à *Salmonella spp.* et un patient avec une coproculture positive à *Shigella spp.* Sur la deuxième période seuls trois patients avec une coproculture positive à *Salmonella spp.* ont reçu une antibiothérapie adaptée à la coproculture. L'azithromycine était l'antibiotique prescrit dans la majorité des cas. Les autres antibiotiques prescrits étaient principalement des C3G. Huit de ces patients ont également reçu des aminosides dont six d'entre eux dans le cadre d'une suspicion d'infection néonatale bactérienne tardive et deux patients ont également reçu du métronidazole. Un patient immunodéprimé a reçu de la piperacilline-tazobactam.

Tableau 15. Taux de prescription d'antibiotique et type d'antibiotique prescrit en fonction des deux périodes.

	Total N = 272		Période 1 Avant TDR N = 151		Période 2 Avec TDR N = 121		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Antibiotiques							0,010
OUI	90	(33,0)	40	(26,5)	50	(41,3)	
Azithromycine	71	(25,7)	28	(18,5)	43	(35,6)	
Autre	23	(8,4)	14	(9,3)	9	(7,4)	
NON	182	(6,7)	111	(73,5)	71	(58,7)	

Tableau 16. Taux de prescription d'antibiotique et antibiotiques prescrits en fonction des deux périodes chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

	Total N = 59		Période 1 Avant TDR N = 24		Période 2 Avec TDR N = 35		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Antibiotiques							0,001
OUI	36	(61,0)	8	(33,3)	28	(80,0)	
Azithromycine	34	(57,6)	7	(29,2)	27	(77,1)	
Autre	2	(3,4)	1	(4,2)	1	(2,9)	
NON	23	(39,0)	16	(66,7)	7	(20,0)	

Taux de prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique chez les enfants avec une coproculture positive et parmi les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* en fonction des deux périodes

Il n'y a pas eu de diminution de la prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique entre les deux périodes (Tableau 17) y compris parmi les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* (Tableau 18). L'augmentation significative de prescription d'examen complémentaire à visée étiologique entre les deux périodes semblait principalement liée à la prescription de PCR COVID-19 sur la 2^{ème} période. Il existait également une augmentation de prescription d'examen virologique autre parmi les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* Au total, 44,1 % des enfants ayant eu une coproculture et 28,8 % avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* ont également eu un autre examen microbiologique des selles, sans différence entre les deux périodes. Parmi les imageries abdominales 33 enfants ont eu une échographie et deux enfants avec coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* ont eu un TDM. Seulement huit imageries étaient normales dont deux parmi les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* Les anomalies les plus souvent retrouvées étaient par ordre de fréquence la colite, l'iléite et l'adénolymphite mésentérique.

Tableau 17. Prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique

	Total N = 272		Période 1 Avant TDR N = 151		Période 2 Avec TDR N = 121		p-value
	N	%	N	%	N	%	
	Autres examens complémentaires à visée étiologique	171	(62,9)	86	(57,0)	85	
Imagerie	53	(19,5)	31	(20,5)	22	(18,2)	
Abdominale	36	(13,2)	17	(11,3)	19	(15,7)	
Autre	21	(7,7)	14	(9,3)	7	(5,8)	
Microbiologie	157	(57,7)	78	(51,7)	79	(65,3)	0,024
Virologie	119	(43,8)	56	(37,1)	63	(52,1)	0,013
Selles*	96	(35,3)	54	(35,8)	42	(34,7)	0,857
Autre†	43	(15,8)	11	(7,3)	32	(26,5)	< 0,001
Bactériologie	60	(22,0)	32	(21,2)	28	(23,1)	0,700
Selles (CD ^{††} Stx ^{†††})	27	(9,9)	14	(9,3)	13	(10,7)	
Autre	38	(14)	21	(13,9)	17	(14)	
Mycologie et parasitologie	27	(9,9)	15	(9,9)	12	(9,9)	0,996
Selles (EPS / EMS) ^{††††}	19	(7,0)	9	(6,0)	10	(8,3)	
Autre	10	(3,7)	7	(4,6)	3	(2,5)	0,520

* « PCR multiplexe » en temps réel recherchant simultanément la présence d'ADN de Rotavirus, Norovirus I et II, Sapovirus, Adénovirus et Astrovirus

† 28 PCR COVID-19, 23 PCR Entérovirus selles, 3 PCR HSV/entérovirus sur LCR, 2 PCR hépatite E selles

†† Recherche de *C. difficile* par test de diagnostic rapide

††† Recherche de shigatoxine 1 et 2 par test de diagnostic rapide

†††† EPS : Examen parasitologique des selles / EMS : Examen mycologique des selles

Tableau 18. Prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

	Total		Période 1		Période 2		p-value
	N = 59		Avant TDR		Avec TDR		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Examens complémentaires à visée étiologique	33	(55,9)	11	(45,8)	22	(62,9)	0,200
Imagerie	12	(20,3)	5	(20,8)	7	(20,0)	
Abdominale	12	(20,3)	4	(16)	8	(22,9)	
Autre	1	(1,7)	1	(4,2)	0	(0,0)	
Microbiologie	26	(44)	8	(33,3)	18	(51,4)	0,169
Virologie	19	(32,2)	3	(12,5)	16	(45,7)	0,007
Selles*	11	(18,6)	3	(12,5)	8	(22,9)	0,498
Autre†	10	(16,9)	0	(0,0)	10	(28,6)	0,004
Bactériologie	9	(15,3)	6	(25,0)	3	(8,6)	0,139
Selles (CD ^{††} Stx ^{†††})	5	(8,5)	4	(1,7)	1	(2,9)	
Autre	4	(6,8)	2	(8,3)	2	(5,7)	
Mycologie et parasitologie	4	(6,8)	1	(4,2)	3	(8,6)	
Selles (EPS / EMS) ^{††††}	4	(6,8)	1	(4,2)	3	(8,6)	
Autre	1	(1,7)	1	(4,2)	0	(0,0)	

* « PCR multiplexe » en temps réel recherchant simultanément la présence d'ADN de Rotavirus, Norovirus I et II, Sapovirus, Adénovirus et Astrovirus

† 10 PCR COVID-19

†† Recherche de *C. difficile* par test de diagnostic rapide

††† Recherche de shigatoxine 1 et 2 par test de diagnostic rapide

†††† EPS : Examen parasitologique des selles / EMS : Examen mycologique des selles

Délai entre la réalisation de la coproculture et début de l'antibiothérapie chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

La mise en place en routine du TDR n'a pas permis de diminuer le délai entre la réalisation de la coproculture et la prescription d'antibiotiques (Tableau 19). Pour neuf enfants, l'antibiothérapie avait été prescrite avant la réalisation de la coproculture.

Tableau 19. Délai entre la coproculture et le début d'une antibiothérapie en fonction des deux périodes chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

	Total		Période 1		Période 2		p-value
			Avant TDR		Avec TDR		
Délai, heures (25 ^{ème} ; 75 ^{ème})	2,3	(1,5 ; 7,2)	1,7	(1,1 ; 11,5)	2,5	(1,5 ; 7,2)	0,684

Bon usage des antibiotiques chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.*

Près de 95 % des enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* ayant reçu une antibiothérapie ont reçu de l'azithromycine soit l'antibiothérapie recommandée en première intention pour ce type d'infection. Pour six de ces patients, cette antibiothérapie a été prescrite à la mauvaise dose correspondant à une double dose le premier jour puis une simple dose ensuite et pour quatre d'entre eux l'antibiothérapie a été prescrite pour une durée trop longue soit cinq jours. Au total, en prenant en compte les enfants ayant reçu la bonne antibiothérapie lorsqu'elle était indiquée, à la bonne dose et pendant la bonne durée et les enfants n'ayant pas reçu d'antibiotique lorsque le traitement n'était pas indiqué le bon usage des antibiotiques a été respecté pour 33,9 % des enfants ayant une infection à *Campylobacter spp.* dont 45,8 % des enfants de la première période et 25,7 % des enfants de la deuxième période (p = 0,109)

Bon usage des antibiotiques chez les enfants avec une coproculture positive à un autre germe

Seuls les enfants avec une coproculture positive à *Salmonella spp.* ont reçu des antibiotiques. Ils ont principalement reçu de l'azithromycine, seul quatre d'entre eux (28,6 %) ont reçu une C3G qui est l'antibiothérapie recommandée en première intention en cas d'infection à *Salmonella spp.* Les six prescriptions de la mauvaise durée d'antibiothérapie étaient des prescriptions de cinq jours d'azithromycine et les quatre prescriptions de la mauvaise dose d'antibiotique étaient pour trois un surdosage avec prescription d'une double dose d'azithromycine le premier jour et pour le 4^{ème} un sous dosage. Le bon usage des antibiotiques a été respecté pour 63,2 % des enfants avec une coproculture positive à *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ou *Yersinia spp.* dont 64 % des enfants de la première période et 61,5 % des enfants de la deuxième période (p=0,881).

Informations sur le TDR

L'information sur le délai d'accès au TDR était disponible dans les dossiers pour 42 patients soit 36,2 % des patients ayant eu un TDR dont 25 patients avec un TDR positif. Sept patients ont reçu une antibiothérapie avant la réalisation de la coproculture dont trois infections à *Campylobacter spp.* contre 12 patients lors de la période 1 dont quatre infections à *Campylobacter spp.* Plus de 90 % des TDR téléphoné étaient des TDR positifs (Tableau 20).

Tableaux 20. Informations sur le TDR lors de la période 2

	Total N = 116		<i>Campylobacter spp.</i> N = 35	
	N	(%)	N	(%)
Délai d'accès, heures (25 ^{ème} ; 75 ^{ème})	5,6	(2,5 ; 17,8)	3,9	(2,4 ; 12,9)
TDR téléphoné par le laboratoire	35	(30,2)	30	(85,7)
TDR notifié dans le dossier avant le résultat de la coproculture	50	(43,1)	29	(82,9)
TDR vu par le clinicien après sortie du patient	19	(16,4)	17	(48,6)
Antibiothérapie débutée avant le résultat du TDR	24	(20,7)	6	(17,1)

F. Concordance de l'avis des experts

Les trois pédiatres sollicités ont déterminé si une antibiothérapie devait ou non être prescrite en suivant les recommandations pour 43 patients non hospitalisés présentant une infection à *Campylobacter spp.* et 17 patients hospitalisés présentant une infection à *Salmonella spp.* La concordance totale était de 55 % avec une concordance quasiment équivalente pour les infections à *Campylobacter spp.* et *Salmonella spp.*

VI. Discussion

Après la mise en place d'un TDR permettant de détecter *C. jejuni* et *C. coli* dans les selles au CHU de Bordeaux, une augmentation significative de la prise en charge étiologique inappropriée des enfants ayant eu une coproculture aux urgences pédiatriques a été mise en évidence parallèlement à une augmentation de la consommation d'antibiotiques. Ces variations étaient également significatives chez les enfants avec une infection à *Campylobacter spp.* et principalement liées à une augmentation de la prescription d'antibiotiques hors indication lors de la 2^{ème} période. La prise en charge appropriée a été définie selon les recommandations actuelles. Les recommandations françaises et européennes n'incluent pas l'existence de test de diagnostic rapide contrairement aux recommandations américaines qui ne recommandent pas pour autant de traiter toutes les infections à *Campylobacter spp.*. Les recommandations ne définissent pas clairement les notions d'infection sévère à *Campylobacter spp.*, d'infection grave à *Salmonella spp.* et de syndrome dysentérique (47)(48)(50). Nous avons donc considéré que les enfants hospitalisés et/ou ayant eu besoin d'une réhydratation par voie veineuse présentaient une forme sévère d'infection à *Campylobacter spp.* et que les enfants retournés au domicile après leur passage aux urgences présentaient une infection à *Salmonella spp.* non grave. Aucun enfant avec une diarrhée à *Campylobacter spp.* n'a été hospitalisé pour une raison autre que son infection comme un motif social par exemple. De plus dans les recommandations européennes, il est indiqué de traiter par antibiotiques tous les enfants hospitalisés ayant une infection à *Campylobacter spp.* pour éviter les infections nosocomiales secondaires à *Campylobacter spp.* bien que la transmission inter-humaine ne soit pas le mode habituel de contamination (47). Devant l'absence de précision dans les recommandations, nous avons pour les enfants non hospitalisés ayant présenté une infection à *Campylobacter spp.* et pour les enfants hospitalisés avec une infection *Salmonella spp.* sollicité trois pédiatres dont le rôle était de suivre ces recommandations. Le suivi de ces recommandations a fait appel à une part d'interprétation et donc de subjectivité mais le fait d'interroger trois cliniciens renforçait l'hypothèse que l'infection soit en effet grave ou sévère en cas de concordance de l'avis de deux ou mieux de trois cliniciens. Ces experts étaient des pédiatres spécialisés soit en gastroentérologie soit en infectiologie et tous étaient familiers des urgences pédiatriques et avaient l'expérience de la prise en charge de ces enfants suspects de diarrhées bactériennes. L'un de ces experts a été choisi en dehors du CHU de Bordeaux afin d'éviter un éventuel effet-centre. Le fait que dans 45 % des cas, la concordance entre cliniciens n'était pas de 100 % souligne la part subjective inhérente au suivi de ces recommandations. Par ailleurs, les mêmes

critères ont été utilisés pour les deux périodes, ils n'influençaient donc pas la comparabilité des groupes. Une autre possibilité aurait été d'utiliser des scores pour classer les diarrhées selon leur sévérité. La sévérité de la diarrhée est en grande partie liée à la déshydratation, il existe des scores de déshydratation comme le « Clinical déshydratation Scale » mais ce score n'est pas applicable dans le cadre d'une étude rétrospective du fait du trop grand nombre de données potentiellement manquantes comme par exemple la diminution des larmes (47)(120). Le « Gold standard » permettant d'évaluer la déshydratation est la différence entre le poids de l'enfant aux urgences et le poids de l'enfant plusieurs jours après la guérison (121). Nous n'avons pas non plus accès à ces données. De même, la perte de poids estimée aux urgences par rapport au dernier poids connu est souvent peu fiable et cette information est rarement notifiée dans les dossiers. Par ailleurs, ce score a été évalué comme prédictif de la nécessité d'une réhydratation par voie veineuse, d'un bilan sanguin et de la durée d'hospitalisation ainsi que du temps passé aux urgences (47). La déshydratation étant complexe à évaluer dans le cadre d'une étude rétrospective, nous avons pris en compte comme critère la nécessité d'une réhydratation par voie veineuse. La limite de ce critère était la possibilité d'une réhydratation par voie veineuse pour d'autres raisons comme des vomissements incoercibles mais dans ce cas les enfants étaient soit déshydratés avec échec de réhydratation orale ou à fort risque de déshydratation. Ce critère de réhydratation par voie veineuse préjugait donc probablement d'une certaine sévérité de la déshydratation. Par ailleurs, la sévérité ou la gravité d'une diarrhée bactérienne n'est pas nécessairement liée uniquement à la déshydratation qu'elle peut provoquer. Certains scores, comme le score de Versikari modifié, intègrent des signes associés à la diarrhée comme la fièvre ou des éléments de prise en charge. Cependant, la durée précise de la diarrhée ou des vomissements en heure ainsi que le nombre de diarrhée par 24h étaient des éléments non systématiquement présents dans les dossiers médicaux des patients (47)(122).

Concernant le critère de jugement principal, nous n'avons pas pris en compte dans cette étude le profil de sensibilité aux antibiotiques des *Salmonella spp.* et *Campylobacter spp.* obtenu à posteriori pour déterminer si l'antibiothérapie était appropriée ou non. Ces données ne modifiaient pas l'antibiothérapie recommandée car les recommandations sont établies en fonction du profil de sensibilité connu de ces différents germes. Dans cette étude, seul un *C. coli* était résistant à l'azithromycine chez un enfant pour qui l'antibiothérapie n'était pas indiquée et qui n'a pas reçu d'antibiotique. Cet enfant n'avait pas voyagé. Par ailleurs, le délai moyen d'accès au TDR était plus long que le délai attendu et dans près de la moitié des cas le clinicien obtenait l'information de sa positivité après que l'enfant soit sorti des urgences. Dans

ce cas, les parents étaient rappelés et une ordonnance d'antibiotique leur était envoyée ou non selon l'appréciation du clinicien. Il existait donc un biais d'évaluation de la sévérité des symptômes de l'enfant par téléphone par le clinicien, ce dernier n'étant pas toujours celui qui a pris en charge l'enfant initialement. La prise en charge appropriée ou non a été définie à posteriori avec le résultat de la coproculture ou du TDR. Dans la majorité des cas, le clinicien ne détenait pas cette information au moment de la décision thérapeutique. Nous avons évalué si l'ajout de l'information sur le résultat du TDR avait pu orienter le clinicien de manière plus précise vers l'étiologie possible de la diarrhée et ainsi orienter sa décision en termes d'antibiothérapie. Cette orientation diagnostique dépend également d'une bonne connaissance de l'épidémiologie locale lorsque le test est négatif. En effet une céphalosporine de 3^{ème} génération est recommandée précocement en 1^{ère} intention en cas d'infection grave à *Salmonella spp.* et d'infection à *Yersinia spp.* alors que les enfants avec une infection à *Shigella spp.* devant retourner en crèche ou être hospitalisés doivent être traités précocement par azithromycine (47)(48)(50). Le but de l'étude étant d'évaluer l'impact du TDR en condition réelle d'exercice, aucune intervention n'a été réalisée auprès des cliniciens afin d'effectuer un rappel sur l'épidémiologie locale. Nous n'avons pas pris en compte comme appropriée les antibiothérapies débutées en probabiliste lorsque la coproculture était négative. Les indications d'antibiothérapie probabiliste diffèrent selon les recommandations, même en cas de terrain à risque. De plus ce TDR a pour vocation d'orienter vers une antibiothérapie la plus appropriée possible. Cet élément est d'autant plus important pour les sujets particulièrement vulnérables pour qui la bonne antibiothérapie doit être prescrite le plus précocement possible (47)(50). Par ailleurs, le nombre de sujets présentant un terrain à risque d'infection potentiellement plus sévère ne différait pas entre les deux groupes. Le nombre de sujets à risque d'infection invasive ayant reçu une antibiothérapie probabiliste alors qu'à posteriori la culture était négative, ne différait pas non plus entre ces groupes (Tableau 16).

La prise en charge étiologique était plus souvent inappropriée chez les enfants présentant des diarrhées glaireuses et/ou sanglantes et chez les enfants avec syndrome inflammatoire biologique. Ces signes font partie des signes évocateurs de diarrhées bactériennes mais ne sont pas pathognomoniques de celle-ci (47). La majorité des infections bactériennes suspectées ou prouvées, en dehors des otites moyennes aiguës chez les enfants de plus de deux ans et des diarrhées bactériennes, doivent en pédiatrie conduire à la prescription d'une antibiothérapie (48). Ces éléments ont donc peut-être conduit le clinicien à prescrire à tort une antibiothérapie. Dans cette étude, seule un peu plus de la moitié des patients présentant des selles glaireuses et

ou sanglantes avaient à postériori un diagnostic de diarrhée bactérienne et la majorité des patients avec une CRP $\geq 5\text{mg/L}$ n'ont pas eu de diagnostic de diarrhée bactérienne. Ce résultat peut également s'expliquer par le fait que plus 30 % des patients présentant des diarrhées glairo-sanglantes avaient une infection à *Campylobacter spp.* et par la prescription quasiment systématique d'azithromycine à la réception d'un résultat de TDR positif lors de la 2^{ème} période. En effet, le taux de prescription d'antibiotique chez les *Campylobacter spp.* a été multiplié par 2,4 lors de la période 2 alors que la proportion de patient pour qui une antibiothérapie était indiquée semblait similaire sur la période 2 par rapport à la période 1. On retrouve aussi que le fait d'avoir été pris en charge après mise en place du TDR en routine était un facteur associé à une prise en charge étiologique inappropriée dans le groupe des enfants ne présentant pas de douleur abdominale. L'absence de douleur abdominale était probablement liée à une symptomatologie moins bruyante ne justifiant pas la mise en place d'une antibiothérapie. Aucune intervention n'a été réalisée auprès des cliniciens séniors et internes travaillant ou effectuant des gardes aux urgences pédiatriques afin de faire un rappel des recommandations de traitement des principales causes de diarrhées bactériennes après la mise en place du test. Cette intervention aurait pu permettre de limiter la prise en charge thérapeutique étiologique inappropriée. Par ailleurs, la prescription inappropriée était principalement imputable à une mauvaise indication et non à la prescription du mauvais type d'antibiotique. L'azithromycine était l'antibiothérapie prescrite dans la majorité des cas d'infection bactérienne suspectées ou confirmés et dans la totalité des cas où le clinicien avait connaissance d'une infection à *Campylobacter spp.* Cet antibiotique est également efficace sur la majorité des autres diarrhées bactériennes mais son utilisation est discutable en cas de suspicion d'infection grave à *Salmonella spp.* car il n'est pas recommandé en cas de bactériémie (112). Dans cette étude, aucun enfant n'a présenté de bactériémie à entéropathogène. Seuls deux enfants avec une infection à *Campylobacter spp.* ont reçu une céphalosporine de 3^{ème} génération. L'augmentation de prescription d'antibiotique sur la 2^{ème} période ne semblait pas s'expliquer par une sévérité plus importante des patients sur la période 2 car ceux-ci, même en absence de différence significative, avaient tendance à être moins souvent hospitalisés et hydratés par voie intraveineuse, à avoir moins de bilans sanguins et d'hémocultures prescrits et à avoir moins souvent une antibiothérapie indiquée que lors de la première période. Par ailleurs, la proportion d'infection à *Campylobacter spp.* était de façon non significative légèrement supérieure sur la période 2. Enfin, il semble important de préciser que la prise en charge thérapeutique étiologique des enfants ayant eu une coproculture aux urgences pédiatriques était dans la majorité des cas appropriée que ce soit avant ou après mise en place du test.

L'absence de diminution de prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique chez les enfants avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* pouvait en partie s'expliquer par le délai de rendu du TDR qui dans près de la moitié des cas dépassait le temps de séjour de l'enfant aux urgences. La prescription de ces examens complémentaires était souvent conjointe ou rapprochée de la prescription de la coproculture et celle-ci, étant dépendante de l'émission de selles par l'enfant, était parfois réalisée après les autres examens complémentaires. Ainsi, certains examens ont pu être réalisés avant l'obtention du résultat du TDR. Par ailleurs, les examens non encore réalisés au moment du résultat n'ont pas été annulés par le clinicien ni par le laboratoire. Une intervention auprès des cliniciens afin de présenter ce test, ses performances et son interprétation aurait pu optimiser la diminution de ces autres examens complémentaires. Une bonne communication entre cliniciens et laboratoires est importante pour limiter la réalisation d'examens complémentaires potentiellement coûteux lorsqu'un diagnostic est déjà établi. L'augmentation de prescription d'autres examens complémentaires à visée étiologique sur la période 2 semblait liée en grande partie à la prescription de PCR COVID-19 sur la deuxième période. Cet examen était systématiquement réalisé chez les enfants consultant aux urgences avec des symptômes potentiellement évocateurs de COVID-19 dont faisaient partie les diarrhées. De plus, dans le cadre de cette pandémie de nouveau coronavirus, il est possible que les cliniciens aient prescrit plus d'examens complémentaires à visée étiologique aux enfants consultants aux urgences avec des symptômes potentiellement évocateurs de cette infection virale afin d'éloigner cette hypothèse si un diagnostic différentiel était mis en évidence.

Le délai moyen entre la coproculture et la mise en place d'une antibiothérapie n'a pas diminué entre les deux périodes, cet élément peut s'expliquer par la non prise en compte dans ce calcul des antibiothérapies débutées après réception du résultat de la coproculture. Cette absence de différence pouvait également s'expliquer par le délai de rendu du TDR et par le fait que souvent l'antibiothérapie était débutée soit aux urgences soit après la sortie de l'enfant ou lors de son hospitalisation dans les cas où un TDR positif était communiqué tardivement. L'antibiothérapie lors de la période 2 a donc pu être débutée après le passage aux urgences, ce qui était probablement moins souvent le cas lors de la période 1 où la décision d'antibiothérapie était souvent prise aux urgences ou après réception du résultat de la coproculture. Le délai de rendu du TDR était largement supérieur à celui attendu mais il restait très inférieur à celui de la coproculture. Ce délai d'accès au TDR ainsi que la proportion de TDR notifiée dans le dossier avant le résultat de la coproculture pouvait s'expliquer du côté du laboratoire comme du côté

des cliniciens par le fait qu'il s'agisse d'une nouvelle technique tout juste mise en place et non habituellement réalisée en routine. De plus, il n'est pas habituel de communiquer les résultats des examens négatifs aux cliniciens. Un dernier point important est le fait que ce test ne faisait pas l'objet d'une prescription médicale à part entière. Aucune case n'a été ajoutée sur les bons de demande d'examens pour indiquer l'existence du test puisque celui-ci était réalisé de manière systématique sur toutes les selles envoyées au laboratoire pour coproculture. Le clinicien qui n'a pas prescrit spécifiquement cet examen ne va pas nécessairement s'attendre à un résultat.

L'absence de différence significative constatée sur le bon usage des antibiotiques pour les infections à *Campylobacter spp.* entre la première et la deuxième période s'expliquait par le fait que l'azithromycine a plus souvent été prescrite à la mauvaise dose et pendant la mauvaise durée sur la première période. Ceci pouvait s'expliquer par une modification du protocole de Bordeaux en juin 2018 avec un ancien protocole de Bordeaux recommandant un traitement par azithromycine de 5 jours avec une double dose d'azithromycine le premier jour. Nous avons cependant considéré que la dose et la durée d'antibiotique n'était pas un élément que le TDR pouvait influencer.

Il n'existe pas d'autres études à notre connaissance ayant évalué l'impact de la mise en place d'un TDR détectant *C. jejuni* et *C. coli* dans les selles sur prise en charge des enfants ayant eu une coproculture aux urgences pédiatriques. Un nombre important de sujets a été inclus dans cette étude et plus de 20 % d'entre eux avaient une infection à *Campylobacter spp.* La prise en compte de l'année juste avant le test puis après mise en place du test permettait de comparer les pratiques sur les deux périodes les plus proches possible afin de préserver la comparabilité des deux groupes et d'éviter que d'autres changements ne soient survenus aux urgences pédiatriques entre ces deux périodes. Le protocole des urgences concernant la prise en charge des diarrhées n'a pas été modifié sur cette période. Les deux périodes de l'étude couvraient la même durée et comportaient chacune un an complet. Cette durée d'étude a permis de prendre en considération pour chacune des deux périodes, l'ensemble des saisons et une grande variabilité de situations et de cliniciens ayant pris en charge les enfants aux urgences pédiatriques. En dehors des vomissements survenus en nombre inférieur sur la période 2, toutes les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, de prise en charge des patients et la proportion de diarrhée bactérienne n'étaient pas différentes de manière significative entre ces deux périodes et ce malgré la pandémie de COVID-19 survenue au cours de la deuxième période.

Celle-ci a par contre pu conduire les cliniciens à prescrire plus d'examens complémentaires notamment viraux, comme discuté ci-dessus. La survenue de cette pandémie n'a probablement pas influencé la prescription d'une antibiothérapie, non indiquée dans le cadre d'une infection à la COVID-19.

Le fait d'inclure des enfants ayant consulté aux urgences et ayant eu une coproculture a pu induire un biais de sévérité car la consultation aux urgences ainsi que la réalisation d'une coproculture peuvent être marqueur d'une certaine sévérité de l'infection. Il s'agit cependant du seul test de diagnostic réalisé en routine au CHU de Bordeaux permettant de détecter à la fois la présence de *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* et *Yersinia spp.* Ce biais n'influçait pas la comparaison des deux périodes qui comportaient les mêmes critères d'inclusion. De la même manière, la coproculture étant un examen complémentaire tributaire de l'émission de selles par l'enfant, certains enfants ont pu se voir prescrire une coproculture et ne pas émettre de selles aux urgences, ces enfants ont pu retourner à domicile sans coproculture ce qui préjuge d'une diarrhée bactérienne potentiellement moins sévère et probablement sans indication de traitement. Ces enfants ont également pu être hospitalisés dans la suite de leur prise en charge aux urgences et la coproculture a pu être réalisée en hospitalisation. Dans ce deuxième cas, la diarrhée bactérienne était potentiellement plus sévère et ces enfants n'ont pas été inclus dans l'étude par définition. Il n'y avait pas de raison cependant pour que la répartition de ces enfants soit différente entre les deux groupes. Par ailleurs, sur la période 2, les cinq enfants n'ayant pas eu de TDR hors période COVID-19 n'ont pas été exclus de l'étude afin d'évaluer cette période en condition réelle. En effet, un test négatif n'étant pas toujours communiqué au clinicien par téléphone ou rapidement via le logiciel, les cliniciens prenant en charge ces cinq enfants ont pu imaginer qu'en absence d'appel du laboratoire, l'enfant ne présentait pas d'infection à *Campylobacter spp.*. La prise en compte de ces patients rendait la population de la deuxième période représentative de la population des enfants ayant consulté aux urgences pédiatriques après mise en place du test en routine. Une autre force de cette étude était le très faible nombre de données manquantes.

Il s'agissait d'une étude rétrospective comportant donc une part de biais d'information tels que des biais de détection et de mémorisation. Cependant, il n'y avait pas de raison pour que la répartition de ces enfants soit différente entre les deux groupes. Ils n'influçaient donc pas, à priori, la comparaison des deux périodes. De plus, cette étude était monocentrique et concernait uniquement le CHU de Bordeaux, l'utilisation de ce nouveau TDR en routine doit être évaluée

plus largement aussi bien dans les pays à haut revenu que dans les pays à faible revenu où sa simplicité d'utilisation pourrait largement optimiser le diagnostic des infections à *Campylobacter spp.* et où la diminution de la durée de la diarrhée pourrait avoir un impact plus marqué notamment chez les enfants dénutris. Notre étude soulève cependant le fait que la prudence doit être de mise quant à l'utilisation raisonnée des antibiotiques dans le cadre des infections à *Campylobacter spp.* car la très grande majorité des infections à *Campylobacter spp.* sont bénignes et guérissent spontanément (12). Le bénéfice des antibiotiques est limité et le mauvais usage des antibiotiques est source d'un risque non négligeable de constitution de réservoir de gènes de résistances parmi les bactéries de nos flores commensales, potentiellement pathogènes ou non, de déséquilibre de notre microbiome et d'atteinte à son rôle barrière (49)(50)(113). Les gènes de résistance sélectionnés sont potentiellement échangeables à haute fréquence via des éléments génétiques mobiles entre les bactéries pathogènes et non pathogènes qui nous colonisent mais aussi qui nous infectent (113).

Concernant les infections à *Campylobacter spp.*, l'avantage du traitement antibiotique est modeste et contradictoire selon les études. Cependant les recommandations actuelles reposent notamment sur une méta-analyse de 11 essais contrôlés, contre placebo, randomisés, en double aveugle, qui a mis en évidence une diminution de la durée de la diarrhée d'environ 1,3 jours lors de l'utilisation d'une antibiothérapie avec un effet plus marqué si l'antibiothérapie était débutée dans les trois premiers jours (49). La diminution de la durée de la diarrhée pourrait potentiellement limiter le risque de déshydratation, de recours à des soins de santé, d'absentéisme scolaire et au travail ainsi que la durée d'hospitalisation. Ces éléments n'ont pas été évalués dans notre étude du fait du faible nombre d'enfant avec une coproculture ou un TDR positif à *Campylobacter spp.* ayant été hospitalisés et de l'absence de suivi possible des enfants après leur passage aux urgences dans une étude rétrospective. Une étude pharmaco-économique serait nécessaire dans le cadre de l'évaluation globale du bénéfice-risque de l'antibiothérapie dans les diarrhées à *Campylobacter*. Dans notre étude, la durée médiane de la diarrhée lors de la consultation aux urgences était de 2 jours avec un intervalle interquartile de 1 à 4 jours. Le délai médian d'accès au TDR était de 3,9 heures avec un intervalle interquartile de 2,4 à 12,9 heures. Une partie des enfants présentaient donc des diarrhées depuis plus de trois jours au moment du résultat du TDR. Pour ces enfants, l'intérêt du traitement était encore plus limité. La durée de la diarrhée était approximative du fait des contraintes de l'étude rétrospective et le délai entre le début de la diarrhée et le début du traitement n'a pas été évalué dans cette étude du fait de l'absence de données précises pouvant être obtenues. De plus, afin d'évaluer de

manière optimale la différence de délai entre la période 1 et la période 2, il aurait également fallu prendre en compte les enfants pour qui une antibiothérapie était débutée uniquement au moment du résultat de la coproculture. L'antibiothérapie permettrait également de diminuer la durée d'excrétion fécale des *Campylobacters* en l'éradiquant des selles en 2 à 3 jours contre 2 semaines sans antibiothérapie (21)(89). L'ESPGHAN en accord avec l'ESPID recommande de prescrire une antibiothérapie le plus précocement possible chez les enfants hospitalisés ou devant retourner en crèche afin de diminuer la transmission de l'infection même s'il ne s'agit pas du mode classique de contamination (47). Les antibiotiques utilisés dans les différentes études de cette méta-analyse étaient les fluoroquinolones et l'érythromycine. Cependant une autre étude contrôlée, randomisée, chez des enfants de moins de 12 ans, a mis en évidence que le traitement par azithromycine en dose unique à 30 mg/kg/j instauré dans les 48 premières heures de la maladie était plus efficace en termes de guérison clinique et microbiologique dans les six premiers jours que le traitement par érythromycine pendant cinq jours ou que le placebo. Le délai entre le début des symptômes et la guérison clinique était également plus court dans le groupe azithromycine à 30 mg/kg/j. Le traitement par érythromycine n'était pas plus efficace que le placebo (123). Un élément à prendre en considération est que la majorité des études concernait des patients avec des symptômes peu sévères. Une seule étude de petit effectif chez l'enfant comprise dans la méta-analyse a évalué l'efficacité d'un traitement par érythromycine chez des enfants de 1 à 24 mois présentant une campylobactériose associée à des signes de déshydratation. L'érythromycine a permis de diminuer l'excrétion des *Campylobacters* dans les selles mais n'a pas montré d'efficacité sur les symptômes (124). Dans l'étude citée ci-dessus évaluant le traitement par azithromycine, la déshydratation était modérée pour l'ensemble des 120 patients de l'étude. Par ailleurs, la seule étude comprise dans la méta-analyse évaluant spécifiquement la place de l'antibiothérapie lors d'un syndrome dysentérique causé par était une étude de petit effectif, comprenant uniquement des patients de moins de 1 an et excluant les patients déshydratés. Le syndrome dysentérique dans cette étude était défini comme la présence de cinq selles par jour, sanglantes et/ou glaireuses, depuis moins de 5 jours. Les auteurs ont mis en évidence que la mise en place précoce d'une antibiothérapie par érythromycine diminuait significativement le nombre de jours de diarrhées par rapport au placebo et diminuait également la durée d'excrétion fécale (125). Des complications graves infectieuses et post-infectieuses à court et à long terme sont possibles mais rares. À l'heure actuelle, aucune étude n'a pu déterminer si le traitement antibiotique permettrait de diminuer le risque de polyradiculonévrite aiguë (47). L'antibiothérapie ne semble pas prévenir le risque de développer un syndrome de l'intestin irritable et pourrait même favoriser celui-ci (45)(119)

(126). Aucune étude contrôlée randomisée n'a permis non plus de déterminer si l'antibiothérapie permettait de diminuer le risque de complication chez les patients immunodéprimés mais l'antibiothérapie dans cette population paraît raisonnable car la mortalité secondaire aux infections à *Campylobacter*, bien que rare, est plus fréquente en cas d'immunosuppression sévère (50). L'antibiothérapie recommandée en première intention en France dans le cadre des infections à *Campylobacter spp.*, en dehors des très rares cas de bactériémies et de localisations secondaires, est l'azithromycine (47)(48)(50). Le taux de résistance de *C. jejuni* et *C. coli* aux macrolides est stable en France depuis plusieurs dizaines d'années et dans les pays où la résistance est plus importante, elle ne semble pas liée à la consommation humaine d'azithromycine mais plutôt à son utilisation non raisonnée dans le cadre de l'élevage (20)(56). Une étude menée au Pérou sur 917 isolats de *Campylobacter spp.* retrouvés dans des selles d'enfants symptomatiques et asymptomatiques de moins de cinq ans ayant reçu une à plusieurs doses de macrolides dans la petite enfance, a évalué l'effet de l'exposition à ces antibiotiques sur l'acquisition de *Campylobacter spp.* résistants aux macrolides. Il n'y avait pas de différence significative en termes de nombre d'isolats résistants aux macrolides retrouvés dans le groupe faible exposition par rapport au groupe forte exposition aux macrolides. Par ailleurs, chez les enfants fortement exposés aux macrolides, le 1^{er} isolat de *Campylobacter spp.* résistant n'était pas retrouvé plus tôt dans la vie de l'enfant. Cette étude n'était pas en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'élimination très progressive de l'azithromycine dans les selles des enfants pourrait favoriser l'acquisition de *Campylobacter spp.* résistants. Cette absence d'association semble cohérente car le mode d'acquisition largement majoritaire d'une infection à *Campylobacter spp.* est l'ingestion d'aliments contaminés. Cette étude n'est pas en faveur non plus de l'hypothèse selon laquelle la résistance à l'azithromycine des *Campylobacter spp.* serait liée à une consommation humaine de ces antibiotiques mais souligne le fait qu'il faille cibler son utilisation à des fins de production animale. En effet, dans cette même étude un taux préoccupant de souches de *Campylobacter spp.* résistantes à l'azithromycine, principal antibiotique utilisé dans les diarrhées bactériennes de l'enfant, a été retrouvé. 4.9 % des isolats de *C. jejuni* étaient résistants et 24.8 % des isolats de *C. non jejuni* étaient également résistants. La quasi-totalité de ces isolats résistants à l'azithromycine étaient également résistants à la ciprofloxacine. Les profils de résistance des *Campylobacter spp.* n'ont pas été caractérisés dans cette région mais au Pérou l'utilisation des antibiotiques comme stimulateur de croissance n'est pas réglementée et ceux-ci sont accessibles facilement en vente libre (56). Au sein de l'Union Européenne, l'utilisation des antibiotiques comme stimulateur de croissance est interdite. L'azithromycine présente un spectre d'activité

qui ne se limite pas au *Campylobacter spp.*, cette molécule est aussi active contre certains pathogènes respiratoires comme *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis* et *Mycoplasma pneumoniae* et certains pathogènes génitaux comme *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* et *Ureaplasma urealyticum*. Il s'agit du seul macrolide à avoir une activité in vitro contre *Mycoplasma hominis*. L'azithromycine est également active contre les potentiels entéropathogènes que sont l'*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica* et *Shigella spp.* (51). Les différentes propriétés pharmacologiques de l'azithromycine peuvent présenter un avantage thérapeutique mais ont également été montrée du doigt comme pouvant être responsables, du fait de sa disponibilité prolongée à des concentrations sous inhibitrices, de la sélection de mutants résistants notamment parmi les streptocoques naso-pharyngés (127)(128)(129) et les *E. coli* potentiellement pathogènes du tube digestif (130)(131). La distribution d'une seule dose d'azithromycine à des enfants de moins de cinq ans en Tanzanie, dans le cadre d'un programme de contrôle du trachome, 1^{ère} cause de cécité dans le monde, a été associée au portage naso-pharyngé de *S. pneumoniae* résistant aux macrolides jusqu'à six mois après le traitement (132). Dans une étude pédiatrique, après traitement d'une infection respiratoire haute par de l'azithromycine, 85 % des patients présentaient des germes résistants aux macrolides au sein de leur flore pharyngée 6 semaines après la fin du traitement. Cette proportion était supérieure de manière statistiquement significative à celle retrouvée chez les patients traités par érythromycine (129). Aucune étude n'a permis à ce jour d'établir un lien direct entre l'augmentation de ces résistances et l'augmentation de la mortalité liée aux pneumopathies à pneumocoque. A l'heure actuelle, l'azithromycine n'est pas recommandée dans le traitement des infections respiratoires chez l'enfant en France en dehors des cas de coqueluche ou de pneumopathies à germes atypiques, en deuxième intention après la clarithromycine, si et seulement si une infection à pneumocoque est a été exclue. L'azithromycine peut également être utilisée en deuxième intention dans le cadre des angines à streptocoque β -hémolytique du groupe A en cas d'allergie à l'amoxicilline. Elle est par contre largement recommandée en première intention dans le cadre des diarrhées bactériennes (48). En plus du traitement systématique des infections à *Shigella spp.* et du traitement des formes sévères d'infection à *Campylobacter spp.*, l'azithromycine est également est également l'antibiothérapie recommandée en première intention en cas de diarrhée *E. coli* entéro-toxigène (ETEC). Comme dans le cas des diarrhées à l'*E. coli* entéro-pathogène (EPEC), elle permet de diminuer la durée d'excrétion fécale et la durée de la diarrhée (47). L'ETEC est la principale cause de diarrhée du voyageur et la 3^{ème} cause de diarrhée chez les moins de 5 ans dans le monde (10)(23). Des études menées sur des populations de Tanzanie exposées ou non

à la distribution massive d'azithromycine dans le cadre de stratégies de contrôle du trachome, ont mis en évidence une augmentation du portage de souches d'*E. coli* pourvoyeuses de diarrhées ou non plusieurs mois après l'exposition à une simple dose d'azithromycine (130)(131). Par ailleurs, l'azithromycine semble avoir un effet à court terme sur le microbiote qui chez l'enfant, contrairement à l'adulte, est très variable en termes de composition et de structure les premières années de vie. Une diminution de la diversité du microbiote la première année de vie a notamment été associée à une augmentation du risque de maladie allergique et l'utilisation d'antibiotiques tôt dans la vie de l'enfant a été associée à un sur-risque d'obésité, diabète et asthme plus tard dans la vie (114)(133). L'azithromycine est cependant un antibiotique présentant peu de contre-indications et d'interactions médicamenteuses. La majorité des effets indésirables rapportés sont peu fréquents et la plupart des effets indésirables graves sont rares. Des cas de colite à *C. difficile* ont été rapportés (134).

Le rapport bénéfice/risque de toute antibiothérapie doit être mesuré par le clinicien. Une nouvelle « PCR multiplexe » permettant de détecter la présence d'ADN de *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli entéro-invasif*, *Campylobacter spp.* et des shigatoxines 1 et 2 dans les selles a été mise en place récemment en routine au CHU de Bordeaux. Le délai théorique de rendu des résultats pour cette PCR est de 2 heures. Notre étude soulève l'importance d'associer à la mise en place de ces nouvelles techniques de diagnostic rapide, un rappel des recommandations existantes sur le traitement des diarrhées bactériennes et le rapport bénéfice/risque de l'antibiothérapie dans ce contexte. La communication entre laboratoire et clinicien sera également probablement un élément clé de la prise en charge appropriée des suspicions de diarrhées bactériennes car la présence d'ADN dans un prélèvement ne préjuge pas nécessairement de la viabilité de la bactérie. Par ailleurs, aucune de ces méthodes de diagnostic rapide ne permet d'obtenir un antibiogramme. L'impact de l'utilisation en routine de ces nouvelles techniques de diagnostic sur la prise en charge des diarrhées bactériennes doit être évalué, un suivi de la consommation d'antibiotique et du bon usage de ceux-ci apparaît indispensable et la surveillance de l'antibiorésistance doit également être poursuivie.

VII. Bibliographie

1. François Denis. Bactériologie médicale – techniques usuelles. Elsevier Masson. 2016.
2. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: The First Pediatric Infectious Diseases Physician? *Clinical Infectious Diseases*. 15 oct 2007;45(8):1025-9.
3. Kist M. [Who discovered *Campylobacter jejuni/coli*? A review of hitherto disregarded literature]. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene A*. avr 1986;261(2):177-86.
4. Levy AJ. A Gastro-enteritis Outbreak Probably Due to a Bovine Strain of *Vibrio*. *Yale J Biol Med*. mars 1946;18(4):243-258.1.
5. Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Infections à *Campylobacter*. EMC - Maladies infectieuses. janv 2010;7(3):1-10.
6. Goldman E, Green LH. *Practical Handbook of Microbiology*. CRC Press; 2008. 876 p.
7. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D, et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature*. 10 févr 2000;403(6770):665-8.
8. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. *Clin Microbiol Rev*. juill 2015;28(3):687-720.
9. Lehours P, Megraud F. • N° 107. Voyage en pays tropical : Conseils avant le départ, pathologies du retour : fièvre, diarrhée • N° 194. Diarrhée aiguë et déshydratation chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte • N° 302. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.
10. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. nov 2018;18(11):1211-28.
11. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. sept 2017;17(9):909-48.
12. *Campylobacter*, Santé publique France [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/campylobacter
13. The European Union One Health 2018 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2018;276.
14. Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, Gratz J, Haque R, Havn A, et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health*. sept 2015;3(9):e564-575.
15. Tack DM. Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2015–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 [cité 20 janv 2020];68. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6816a2.htm>
16. 9789241564601_eng.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80751/9789241564601_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. EFSA. EFSA explains zoonotic diseases, *Campylobacter*.
18. SPF. Estimation de la morbidité et de la mortalité liées aux infections d'origine alimentaire en France métropolitaine, 2008-2013 [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/listeriose/estimation-de-la-morbidite-et-de-la-mortalite-liees-aux-infections-d-origine-alimentaire-en-france-metropolitaine-2008-2013
19. High incidence of *Campylobacter concisus* in gastroenteritis in North Jutland, Denmark: a population-based study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512739>
20. Bilans annuels CNRCH | Centre National de Référence des *Campylobacters* et *Hélicobacters* [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrch.fr/bilans-et-publications/bilans-annuels-cnr-ch/>

21. Same RG, Tamma PD. *Campylobacter* Infections in Children. *Pediatrics in Review*. nov 2018;39(11):533-41.
22. Kendall ME, Crim S, Fullerton K, Han PV, Cronquist AB, Shiferaw B, et al. Travel-Associated Enteric Infections Diagnosed After Return to the United States, Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009. *Clinical Infectious Diseases*. 1 juin 2012;54(suppl_5):S480-7.
23. Ashkenazi S, Schwartz E, O’Ryan M. Travelers’ Diarrhea in Children: What Have We Learnt? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. juin 2016;35(6):698-700.
24. Domingues AR, Pires SM, Halasa T, Hald T. Source attribution of human campylobacteriosis using a meta-analysis of case-control studies of sporadic infections. *Epidemiology & Infection*. juin 2012;140(6):970-81.
25. Man SM. The clinical importance of emerging *Campylobacter* species. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 25 oct 2011;8(12):669-85.
26. Leflon-Guibout V, Munier A-L. Infections à *Campylobacter* : épidémiologie, facteurs de virulence, résistance aux antibiotiques. *Journal des Anti-infectieux*. 1 déc 2016;18(4):160-8.
27. Campylobactériose | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/campylobact%C3%A9riose-0>
28. Fujihara N, Takakura S, Saito T, Iinuma Y, Ichiyama S. A case of perinatal sepsis by *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* infection successfully treated with carbapenem – case report and literature review. *Journal of Infection*. nov 2006;53(5):e199-202.
29. *Campylobacter*, EFSA [Internet]. European Food Safety Authority. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/campylobacter>
30. Berthenet E, Thépault A, Chemaly M, Rivoal K, Ducournau A, Buissonnière A, et al. Source attribution of *Campylobacter jejuni* shows variable importance of chicken and ruminants reservoirs in non-invasive and invasive French clinical isolates. *Sci Rep* [Internet]. 30 mai 2019 [cité 5 sept 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542803/>
31. CDC. Raw Milk Questions and Answers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/foodsafety/rawmilk/raw-milk-questions-and-answers.html>
32. *Campylobacter* (*Campylobacteriosis*) | *Campylobacter* | CDC [Internet]. 2019 [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/campylobacter/index.html>
33. SPF. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2018. [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/documents/bulletin-national/surveillance-des-toxi-infections-alimentaires-collectives.-donnees-de-la-declaration-obligatoire-2018>
34. Butzler J-P. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. *Clinical Microbiology and Infection*. oct 2004;10(10):868-76.
35. Chemaly M, Magras C, Madec J-Y, Santolini J, Denis M. *Campylobacter* dans les filières de production animale. :5.
36. Analysis of the baseline survey on the prevalence of *Campylobacter* in broiler batches and of *Campylobacter* and *Salmonella* on broiler carcasses, in the EU, 2008 - Part B: Analysis of factors associated with *Campylobacter* colonisation of broiler batches and with *Campylobacter* contamination of broiler carcasses; and investigation of the culture method diagnostic characteristics used to analyse broiler carcass samples. *EFSA Journal*. 2010;8(8):1522.
37. Man SM. The clinical importance of emerging *Campylobacter* species. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. déc 2011;8(12):669-85.

38. Méndez-Olvera ET, Bustos-Martínez JA, López-Vidal Y, Verdugo-Rodríguez A, Martínez-Gómez D. Cytotoxic Distending Toxin From *Campylobacter jejuni* Requires the Cytoskeleton for Toxic Activity. *Jundishapur J Microbiol* [Internet]. 18 sept 2016 [cité 19 juill 2020];9(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136451/>
39. Faïs T, Delmas J, Serres A, Bonnet R, Dalmaso G. Impact of CDT Toxin on Human Diseases. *Toxins (Basel)* [Internet]. 15 juill 2016 [cité 19 juill 2020];8(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963852/>
40. He Z, Gharaibeh RZ, Newsome RC, Pope JL, Dougherty MW, Tomkovich S, et al. *Campylobacter jejuni* promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytotoxic distending toxin. *Gut*. févr 2019;68(2):289-300.
41. Schiaffino F, Colston JM, Paredes-Olortegui M, François R, Pisanic N, Burga R, et al. Antibiotic Resistance of *Campylobacter* Species in a Pediatric Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 29 janv 2019 [cité 8 juill 2020];63(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355604/>
42. Ben-Shimol S, Carmi A, Greenberg D. Demographic and Clinical Characteristics of *Campylobacter* Bacteremia in Children With and Without Predisposing Factors: The Pediatric Infectious Disease Journal. nov 2013;32(11):e414-8.
43. Keithlin J, Sargeant J, Thomas MK, Fazil A. Systematic review and meta-analysis of the proportion of *Campylobacter* cases that develop chronic sequelae. *BMC Public Health*. 22 nov 2014;14:1203.
44. Delannoy A, Rudant J, Chaignot C, Bolgert F, Mikaeloff Y, Weill A. Incidence du syndrome de Guillain-Barré en France : une analyse épidémiologique à partir des données du PMSI (2008–2013). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 mars 2017;65:S7.
45. Scallan Walter EJ, Crim SM, Bruce BB, Griffin PM. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1649-56.
46. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508508/>
47. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. juill 2014;59(1):132-52.
48. ARCPED_MUTLI_GPIP_2016_CS4_PC.indb. (5):60.
49. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A Meta-Analysis on the Effects of Antibiotic Treatment on Duration of Symptoms Caused by Infection with *Campylobacter* Species. *Clinical Infectious Diseases*. 1 mars 2007;44(5):696-700.
50. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. :36.
51. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicyclines (tigecycline). *Med Clin North Am*. juill 2011;95(4):761-91, viii.
52. Zheng S, Matzneller P, Zeitlinger M, Schmidt S. Development of a Population Pharmacokinetic Model Characterizing the Tissue Distribution of Azithromycin in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2014;58(11):6675-84.
53. Bakheit AHH, Al-Hadiya BMH, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. In: *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 16 juill 2020]. p. 1-40. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001738000015>
54. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front*

- Cell Infect Microbiol [Internet]. 21 sept 2016 [cité 15 juill 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030221/>
55. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy - PubMed [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1280567/>
56. Schiaffino F, Colston JM, Paredes-Olortegui M, François R, Pisanic N, Burga R, et al. Antibiotic Resistance of Campylobacter Species in a Pediatric Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 29 janv 2019 [cité 17 juill 2020];63(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355604/>
57. Bolinger H, Kathariou S. The Current State of Macrolide Resistance in Campylobacter spp.: Trends and Impacts of Resistance Mechanisms. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 31 mai 2017 [cité 27 juill 2020];83(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452823/>
58. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications/EU-summary-report-antimicrobial-resistance-zoonoses-2017-2018>
59. Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrch.fr/>
60. Fiches TECH & Recommandations | Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrch.fr/fiches-techniques-2/>
61. Bessède E, Solecki O, Sifré E, Labadi L, Mégraud F. Identification of Campylobacter species and related organisms by matrix assisted laser desorption ionization–time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Infection*. nov 2011;17(11):1735-9.
62. Campylobacters | Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters [Internet]. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrch.fr/le-centre-national-de-referance-des-campylobacters-et-helicobacters/campylobacters/>
63. Lamoril J, Bogard M, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizegarène P. Biologie moléculaire et microbiologie clinique en 2007. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. févr 2007;22(1):5-18.
64. Ménard A, Dachet F, Prouzet-Mauleon V, Oleastro M, Mégraud F. Development of a real-time fluorescence resonance energy transfer PCR to identify the main pathogenic Campylobacter spp. *Clin Microbiol Infect*. avr 2005;11(4):281-7.
65. Buissonnière A, Bénéjat L, Charron P, Bessède E, Lehours P, Valdenaire G, et al. A new kit to detect Campylobacter species in stool specimens: the Orion GenRead Campylobacter®. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2018;37(8):1585-7.
66. Harrington SM, Buchan BW, Doern C, Fader R, Ferraro MJ, Pillai DR, et al. Multicenter evaluation of the BD max enteric bacterial panel PCR assay for rapid detection of Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp. (*C. jejuni* and *C. coli*), and Shiga toxin 1 and 2 genes. *J Clin Microbiol*. mai 2015;53(5):1639-47.
67. Pouletty M, De Pontual L, Lopez M, Morin L, Poilane I, Pham LL, et al. Multiplex PCR reveals a high prevalence of multiple pathogens in traveller's diarrhoea in children. *Arch Dis Child*. 2019;104(2):141-6.
68. Wiemer D, Loderstaedt U, von Wulffen H, Priesnitz S, Fischer M, Tannich E, et al. Real-time multiplex PCR for simultaneous detection of Campylobacter jejuni, Salmonella, Shigella and Yersinia species in fecal samples. *International Journal of Medical Microbiology*. nov 2011;301(7):577-84.

69. Bessède E, Delcamp A, Sifre E, Buissonniere A, Megraud F. New Methods for Detection of Campylobacters in Stool Samples in Comparison to Culture. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 mars 2011;49(3):941-4.
70. Schnee AE, Haque R, Taniuchi M, Uddin MJ, Petri WA. Evaluation of Two New Membrane-Based and Microtiter Plate Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detection of *Campylobacter jejuni* in Stools of Bangladeshi Children. *Onderdonk AB, éditeur. J Clin Microbiol*. 20 juin 2018;56(9):e00702-18, /jcm/56/9/e00702-18.atom.
71. Bessède E, Asselineau J, Perez P, Valdenaire G, Richer O, Lehours P, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of Two Immunochromatographic Tests Detecting Campylobacter in Stools and Their Role in Campylobacter Infection Diagnosis. *Onderdonk AB, éditeur. J Clin Microbiol*. 7 févr 2018;56(4):e01567-17.
72. Buss JE, Cresse M, Doyle S, Buchan BW, Craft DW, Young S. Campylobacter culture fails to correctly detect Campylobacter in 30% of positive patient stool specimens compared to non-cultural methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2019;38(6):1087-93.
73. Couturier BA, Hale DC, Couturier MR. Association of Campylobacter upsaliensis with Persistent Bloody Diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 nov 2012;50(11):3792-4.
74. Bullman S, O'Leary J, Corcoran D, Sleator RD, Lucey B. Molecular-based detection of non-culturable and emerging campylobacteria in patients presenting with gastroenteritis. *Epidemiol Infect*. avr 2012;140(4):684-8.
75. Anderson NW, Buchan BW, Ledebor NA. Comparison of the BD MAX Enteric Bacterial Panel to Routine Culture Methods for Detection of Campylobacter, Enterohemorrhagic Escherichia coli (O157), Salmonella, and Shigella Isolates in Preserved Stool Specimens. *J Clin Microbiol*. avr 2014;52(4):1222-4.
76. Roy C, Robert D, Bruhl L, Buissonnière A, Ducournau A, Mégraud F, et al. Performance evaluation of the Novodiag® Bacterial GE+ multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol*. 22 juill 2020;
77. Al S. IDSA updates guidelines for diagnosis, management of infectious diarrhea. *Infectious Diseases*. 2018;4.
78. Berdal J-E, Follin-Arbelet B, Bjørnholt JV. Experiences from multiplex PCR diagnostics of faeces in hospitalised patients: clinical significance of Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) and culture negative campylobacter. *BMC Infect Dis [Internet]*. 17 juill 2019 [cité 28 juill 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637723/>
79. Gueudet T, Paolini MC, Buissonnière A, Trens A, Rousée JM, Lefranc M, et al. How to Interpret a Positive Campylobacter PCR Result Using the BD MAX™ System in the Absence of Positive Culture? *J Clin Med [Internet]*. 3 déc 2019 [cité 22 juill 2020];8(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947629/>
80. Van Cauteren D, De Valk H, Sommen C, King LA, Jourdan-Da Silva N, Weill F-X, et al. Community Incidence of Campylobacteriosis and Nontyphoidal Salmonellosis, France, 2008–2013. *Foodborne Pathogens and Disease*. août 2015;12(8):664-9.
81. Ménard A, Dachet F, Prouzet-Mauleon V, Oleastro M, Mégraud F. Development of a real-time fluorescence resonance energy transfer PCR to identify the main pathogenic Campylobacter spp. *Clinical Microbiology and Infection*. avr 2005;11(4):281-7.
82. Floch P, Goret J, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. Evaluation of the positive predictive value of a rapid Immunochromatographic test to detect Campylobacter in stools. *Gut Pathog*. 2012;4(1):17.
83. Asselineau J, Paye A, Bessède E, Perez P, Proust-Lima C. Different latent class models were used and evaluated for assessing the accuracy of campylobacter diagnostic tests: overcoming imperfect reference standards? *Epidemiol Infect*. sept 2018;146(12):1556-64.
84. Platts-Mills JA, Liu J, Rogawski ET, Kabir F, Lertsethtakarn P, Sigvas M, et al. Use of

- quantitative molecular diagnostic methods to assess the aetiology, burden, and clinical characteristics of diarrhoea in children in low-resource settings: a reanalysis of the MAL-ED cohort study. *The Lancet Global Health*. 1 déc 2018;6(12):e1309-18.
85. Man SM. The clinical importance of emerging *Campylobacter* species. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. déc 2011;8(12):669-85.
86. OMS, UNICEF. Mettre fin aux décès évitables d'enfants par pneumonie et par diarrhée d'ici 2025. 2013.
87. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 - *The Lancet* [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32152-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32152-9/fulltext)
88. Maladies diarrhéiques [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
89. CaJacob NJ, Cohen MB. Update on Diarrhea. *Pediatrics in Review*. 1 août 2016;37(8):313-22.
90. OMS. Rotavirus, Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. 2018.
91. Cohen R, Raymond J, Gendrel D. Antimicrobial treatment of diarrhea/acute gastroenteritis in children. *Archives de Pédiatrie*. déc 2017;24(12):S26-9.
92. Centre National de Référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* - Institut Pasteur [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella>
93. Les infections à *Yersinia* [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cnr/les-cnr/peste-autres-yersinioses/infections-yersinia>
94. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
95. Lexique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://www.snfge.org/lexique#Syndrome_dysentrique
96. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
97. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Shigellosis. *The Lancet*. févr 2018;391(10122):801-12.
98. Acheson D, Hohmann EL. Nontyphoidal Salmonellosis. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2001;32(2):263-9.
99. Epidémie nationale de salmonelloses à *Salmonella Agona* en cours associée à des laits pour nourrissons distribués à l'échelon international, France, décembre 2017 [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: </revues/articles-du-mois/2018/epidemie-nationale-de-salmonelloses-a-salmonella-agona-en-cours-associee-a-des-laits-pour-nourrissons-distribues-a-l-echelon-international-france>
100. *Escherichia coli* entérohémorragiques (ECEH) [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/escherichia-coli>
101. Toxi-infections alimentaires collectives [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives>
102. Outbreaks Involving *Campylobacter* | CDC [Internet]. 2019 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/campylobacter/outbreaks/outbreaks.html>

103. Outbreaks Involving Salmonella | CDC [Internet]. 2020 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/salmonella/outbreaks.html>
104. Salmonellose : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/salmonellose>
105. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. mai 2019;13(1):38-48.
106. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : « Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis » - Mai 2017 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/fiche-de-description-de-danger-biologique-transmissible-par-les-aliments-yersinia-0>
107. Diarrhée aiguë du nourrisson et de l'enfant [Internet]. G.F.H.G.N.P. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.gfhgnp.org/recommandations-et-documents/diarrhee-aigue-nourrisson-de-lenfant/>
108. ARCPED_MUTLI_GPIP_2016_CS4_PC.indb. (5):60.
109. Escherichia coli : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/escherichia-coli>
110. [website](#). <p>L Clifford McDonald Dale N Gerding, Stuart Johnson, Johan S Bakken, Karen C Carroll, Susan E Coffin, Erik R Dubberke, Kevin W Garey, Carolyn V Gould, Ciaran Kelly, Vivian Loo, Julia Shaklee Sammons, Thomas J Sandora, Mark H Wilcox</p><p>For full document, including tables and references, please visit the Oxford University Press. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/clostridium-difficile/>
111. Li A, Tran S, Wang H, LeSaux M, Ma Y, Meltzer AC. Multiplex polymerase chain reaction test to diagnose infectious diarrhea in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. déc 2018;S0735675718309811.
112. GPIP. Avis du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie sur les questions de prise en charge et de suivi, secondaire à l'épidémie de gastroentérite à Salmonella Agona. 2017.
113. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
114. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. *Cell Host Microbe*. 13 mai 2015;17(5):553-64.
115. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. févr 2015;174(2):151-67.
116. Wen SC, Best E, Nourse C. Non-typhoidal *Salmonella* infections in children: Review of literature and recommendations for management: Non-typhoidal *Salmonella* infections. *J Paediatr Child Health*. oct 2017;53(10):936-41.
117. Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Placebo-controlled double-blind evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of Yersinia enterocolitica gastroenteritis. *The Journal of Pediatrics*. févr 1984;104(2):308-11.
118. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 14 nov 2012 [cité 14 juill 2020];2012(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532567/>
119. Klem F, Wadhwa A, Prokop L, Sundt W, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: a

Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. avr 2017;152(5):1042-1054.e1.

120. Bailey B, Gravel J, Goldman RD, Friedman JN, Parkin PC. External validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Acad Emerg Med*. juin 2010;17(6):583-8.
121. Martinot A, Pruvost I, Aurel M, Dubos F. [Severity assessment of acute diarrhoea]. *Arch Pediatr*. nov 2006;13(11):1466-70.
122. Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, O'Connell K, Roskind CG, Powell EC, et al. Validation of the Modified Vesikari Score in Children with Gastroenteritis in 5 U.S. Emergency Departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2013;57(4):514-9.
123. Vukelic D, Trkulja V, Salkovic-Petrisic M. Single Oral Dose of Azithromycin Versus 5 Days of Oral Erythromycin or No Antibiotic in Treatment of Campylobacter Enterocolitis in Children: A Prospective Randomized Assessor-Blind Study: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. oct 2009;1.
124. Robins-Browne RM. Treatment of Campylobacter-Associated Enteritis With Erythromycin. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 mars 1983;137(3):282.
125. Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E, Kay BA, Piscocoy ZA, Leon-Barua R, et al. Early treatment with erythromycin of Campylobacter jejuni-associated dysentery in children. *J Pediatr*. août 1986;109(2):355-60.
126. Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, Griffith J, Patel R, Boxrud D, et al. Characteristics and Risk Factors of Post-infection Irritable Bowel Syndrome Following Campylobacter Enteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 22 juill 2020;
127. Leach AJ, Shelby-James TM, Mayo M, Gratten M, Laming AC, Currie BJ, et al. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. mars 1997;24(3):356-62.
128. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. févr 2007;369(9560):482-90.
129. Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of Macrolide Antibiotics on Promotion of Resistance in the Oral Flora of Children. *Infection*. 1 sept 2001;29(5):251-6.
130. Seidman JC, Johnson LB, Levens J, Mkocho H, Muñoz B, Silbergeld EK, et al. Longitudinal Comparison of Antibiotic Resistance in Diarrheagenic and Non-pathogenic *Escherichia coli* from Young Tanzanian Children. *Front Microbiol*. 2016;7:1420.
131. Seidman JC, Coles CL, Silbergeld EK, Levens J, Mkocho H, Johnson LB, et al. Increased carriage of macrolide-resistant fecal *E. coli* following mass distribution of azithromycin for trachoma control. *Int J Epidemiol*. 1 août 2014;43(4):1105-13.
132. Coles CL, Mabula K, Seidman JC, Levens J, Mkocho H, Munoz B, et al. Mass distribution of azithromycin for trachoma control is associated with increased risk of azithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in young children 6 months after treatment. *Clin Infect Dis*. juin 2013;56(11):1519-26.
133. Short- and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306380/#bb0070>
134. VIDAL - Azithromycine [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/5925/azithromycine/>

Annexes

Annexe 1 : protocole du CHU de Bordeaux sur la conduite à tenir devant une diarrhée aiguë

 C.H.U. Hôpitaux de Bordeaux	Pédiatrique Pellegrin Émetteur : Service des Urgences Pédiatriques	IN-PRM-010
	INSTRUCTION	Ind : 01 Page : 1/3
Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë		

Caractérisée par l'émission de selles trop abondantes (molles ou liquides) et/ou trop fréquentes sur une durée de moins de 14 jours. C'est une pathologie fréquente de l'enfant et du nourrisson qui peut être à l'origine d'une déshydratation aiguë.

1 DIAGNOSTIC POSITIF

- Préciser la date de début des troubles avec fréquence, consistance et couleur des selles, le régime alimentaire, le traitement éventuel, les circonstances, le contexte épidémique :
 - Gastro-entérite aiguë (GEA) = fièvre + diarrhée ± vomissements, le plus souvent d'origine virale (*Rotavirus, Norovirus*)
 - Diarrhée entéro-invasive (syndrome dysentérique) : diarrhée glairo-sanglante, estivale, avec douleurs abdominales, épriettes et ténésmes (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia...*)
 - Diarrhée cholériforme (*E. coli*)
 - Diarrhée pseudo membraneuse à *Clostridium difficile* : très rare chez le moins de 2-3 ans hors épidémie ou terrain particulier (immunodépression, Hirschprung)
 - Penser au paludisme si fièvre et diarrhée en retour d'un pays d'endémie palustre.
- Rechercher les signes associés : fièvre, anorexie, vomissements, pâleur, douleurs abdominales, hépatosplénomégalie, signes de déshydratation (cf. protocole déshydratation)

2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Cause chirurgicale, appendicite du nourrisson
- Occlusion intestinale aiguë avec diarrhée aiguë par vidange du segment d'aval
- Fausse diarrhée par vidange intermittente en aval d'un obstacle (fécalome, Hirschprung)
- Diarrhée aiguë non infectieuse : allergique (APLV)
- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : y penser devant selles glairo sanglantes, pâleur, HTA, oligurie. Cf protocole SHU.
- Diarrhée « physiologique » : allaitement maternel, prise d'un hydrolysat de PLV

3 CRITERES DE GRAVITE

- Nourrisson < 3 mois
- Terrain fragile : mucoviscidose, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire, insuffisance rénale/surrénalienne chronique, diabète, drépanocytose.
- Signes de déshydratation sévère, rapidité de l'installation des signes de déshydratation (perte de poids > 10% en moins de 24-48h)
- Intolérance gastrique absolue (hydratation prale impossible)
- Signes d'invasivité systémique : selles glairo-sanglantes avec fièvre élevée, frissons, AEG
- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : y penser devant selles glairo sanglantes, pâleur, HTA, splénomégalie. Cf protocole SHU.
- Suspicion de 3^e secteur digestif (abdomen ballonné, mat, douloureux)

	Pédiatrique Pellegrin Émetteur : Service des Urgences Pédiatriques	IN-PRM-010
	INSTRUCTION	Ind : 01 Page : 2/3
Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë		

4 PRISE EN CHARGE AUX URGENCES

- Examen clinique complet ; **poids**, TA, température, FC, FR
- Si température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$: Paracétamol (15 mg/kg/6 heures)
- En l'absence de critères de gravité, début de réhydratation par Soluté de Réhydratation orale (SRO) avec prises fractionnées, à volonté, en petites quantités, pour compenser les pertes sur la base de :
1,7 L/m²/24h
- Si critères de gravité :
 - Mise à jeun
 - Remplissage NaCl 0,9% 20 ml/kg/20 min si hypovolémie sévère à risque de décompensation
 - Perfusion de PG5% (NaCl 4g/L, KCl 2g/L) sur la base de 2L/m²/24h
 - Ajout de gluconate de calcium 1g/L de PG5% si poids < 10 kg
 - Penser à adapter la perfusion au bilan sanguin (natrémie, kaliémie, phosphorémie)
 Rq : pas de PG5% si suspicion d'insuffisance rénale aiguë avec oligurie/anurie car risque d'hyperkaliémie.
- Bilan sanguin si signes de gravité :
 - NFS plaquettes, CRP : si tableau infectieux sévère.
 - Ionogramme sanguin urée créatininémie protidémie : penser à adapter la perfusion aux résultats.
 - Si suspicion de SHU, Cf protocole SHU.
- Coproculture standard (*Shigelle*, *Salmonelle*, *Campylobacter*, *Yersinia*) indiquée **si et seulement si** :
 - Terrain immunodéprimé, nourrisson < 3 mois
 - Diarrhée entéro-invasives, signes d'invasivité systémique
 - Epidémie en collectivité
 - Diarrhée autour d'un cas de shigellose
 A réaliser en libéral si absence de critères de gravité et d'hospitalisation.
- Antibiothérapie probabiliste indiquée **si et seulement si** :
 - Terrain immunodéprimé, nourrisson < 3 mois
 - Diarrhée entéro-invasive **avec signes d'invasivité systémique (tableau septique)**
 - Diarrhée autour d'un cas de shigellose

Antibiothérapie par AZITHROMYCINE PO 1 dose poids (20mg/kg) x 1/ jour pendant 3 jours ou CEFTRIAXONE IV 50 mg/kg/j en 1 injection pendant 3 jours si critères de gravité.

Si coproculture réalisée sans indication d'antibiothérapie probabiliste :

- Retour à domicile avec traitement symptomatique.
- Récupérer le résultat de la coproculture et juger de la nécessité d'une antibiothérapie selon l'évolution clinique et la bactérie identifiée (cf partie 6.1).

	Pédiatrique Pellegrin Émetteur : Service des Urgences Pédiatriques	IN-PRM-010
	INSTRUCTION	Ind : 01 Page : 3/3
Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë		

- Colite pseudo-membraneuse à *C. difficile* :
 - Facteurs de risque : antibiothérapies, IPP, hospitalisations, immunodépression
 - Diagnostic : recherche de toxine dans les selles indiquée **seulement si** tableau de diarrhée pseudo membraneuse et colite avec coproculture standard négative. Jamais avant 1 an sauf terrain particulier (immunodépression, Hirschprung, épidémie)
 - Antibiothérapie par METRONIDAZOLE PO : 30 mg/kg/j en 3 prises pendant 10 jours
Si infection récidivante ou sévère : Avis spécialisé

5 CRITERES D'HOSPITALISATION

- En secteur d'hospitalisation traditionnel ou unité de soins continus s'il existe des critères de gravité avec nécessité d'une réhydratation IV.
- En lit UHCD : pour surveillance de l'efficacité d'une réhydratation orale ou IV présumée courte (< 12h)
- Retour à domicile possible en l'absence de critères de gravité et si famille susceptible de comprendre le traitement et d'assurer la surveillance.

6 PRESCRIPTIONS A LA SORTIE DES URGENCES

6.1 En ambulatoire

- **Poursuite hydratation par Soluté de Réhydratation Orale (SRO)** en prises fractionnées à la demande, exclusif les 4 premières heures.
- **Lait**
 - Hydrolysate PLV si enfant < 3 mois et diarrhée persistante > 5 jours
 - Lait sans ou appauvri en lactose pour enfant > 3 mois si diarrhée persistante > 5 jours
 - NE JAMAIS ARRETER L'ALLAITEMENT MATERNEL
- **Régime antidiarrhéique si alimentation diversifiée** : remettre fiche conseil GEA
- Reprise d'un régime normal dès la régularisation du transit.
Si la réintroduction est mal tolérée, reprise du lait de régime et consultation.
- **Traitement adjuvant éventuel, si diarrhée importante (>5) ou persistante**, par :
Antisécrétoire (diarrhée aqueuse uniquement) :
TIOFAN Nourrissons (10 mg) : 1 sachet x 3/j pour enfant < 9 kg ; 2 sachets x 3/j entre 9 et 13 kg
ou TIOFAN Enfants (30 mg) 1 sachet x 3/j pour enfant > 13 kg
- **Antipyrétiques si température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$** : Paracétamol 15 mg/kg en 4 fois/jour
- **Antiémétiques si vomissements persistants** :
 - VOGALENE 5 mg suppo : 1 mg/kg/j < 6 ans, ou 1-3 suppo/jour > 6 ans
 - Ne pas prescrire IMODIUM, PRIMPERAN, ni antiseptique intestinal

	Pédiatrie Pellegrin Émetteur : Service des Urgences Pédiatriques	IN-PRM-010
	INSTRUCTION	Ind : 01 Page : 4/4
Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë		

- **Si la coproculture réalisée revient positive, antibiothérapie à débiter selon l'évolution clinique et la bactérie identifiée**
 - *Shigellose* : antibiothérapie systématique (contagiosité++)
 AZITHROMYCINE PO 1 dose poids (20 mg/kg) x 1/ jour pdt 3 jours
 Et faire coproculture à tous les sujets contacts symptomatiques
 - *Campylobacter jejuni* : antibiothérapie si persistance des symptômes lors de l'obtention des résultats de la coproculture
 AZITHROMYCINE PO 1 dose poids (20 mg/kg) x 1/ jour pdt 3 jours
 - *Salmonella typhi ou paratyphi* (voyage) : antibiothérapie systématique
 CEFTRIAXONE IV 50 mg/kg/j pdt 3 jours
 - *Salomella non typhi* : antibiothérapie rarement nécessaire sauf forme septicémique/terrain fragile
 CEFTRIAXONE IV 50 mg/kg/j ou AZITHROMYCINE PO 1 dose poids (20 mg/kg) x 1/ jour pdt 3 jours
 - *Yersinia enterocolitica* : antibiothérapie si persistance des symptômes
 COTRIMOXAZOLE PO 30 mg/kg/j en 2 prises pdt 5 jours

6.2 En hospitalisation

- Poursuite du traitement symptomatique ± étiologique commencé aux urgences
- Surveillance : TA, FC, température, diurèse, poids, ionogramme sanguin éventuellement

Date d'application : 1/11/2010

Date de modification : Juin 2018 M. Favier

TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION	APPROBATION		
Nom :	J.CLET	D. OULEY	L.REBOUSSOUX	P.PILLET	T.LAMIREAU
Fonction :	Médecin	Ingénieur qualité	Médecin	Médecin	Médecin
Date :					
Signature :					

Annexe 2 : Type, dose et durée d'antibiothérapie envisageable en probabiliste pour les infections à *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* et *Yersinia spp.* (48)(47)(50).

	<i>Campylobacter spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Yersinia spp.</i>	<i>Shigella spp.</i>
Antibiothérapie recommandée en 1^{ère} intention				
GPIP [†]	Azithromycine 20mg/kg/j (maximum 0,5g/j) 3j	Ceftriaxone 50mg/kg/j (maximum 2g/j) 3 à 5j	Cotrimoxazole 30mg/kg/j, ou Ceftriaxone 50mg/kg/j 5j	Azithromycine 20mg/kg/j (maximum 0,5g/j) 3j
ESPGHAN/ESPID ^{††}	Azithromycine 10mg/kg/j 3j ou 30mg/kg/j 1j	Ceftriaxone 50 à 100mg/kg/j	-	Azithromycine 12mg/kg/j J1 puis 6mg/kg/j 4 jours,ou Ceftriaxone 50mg/kg 2 à 5 jours
IDSA ^{†††}	Azithromycine	Ceftriaxone	Cotrimoxazole	Azithromycine ou Ceftriaxone ou Ciprofloxacine
Antibiothérapies recommandées en alternative				
GPIP [†]	Ciprofloxacine (maximum 1,5g/j) 5j	Ciprofloxacine 20mg/kg/j (maximum 1,5g/j) 3 à 5j	Doxycycline 4mg/kg/j (maximum 200mg/j) si > 8 ans Ciprofloxacine 5j < 8 ans	Ciprofloxacine 30mg/kg/j (maximum 1,5g/j) 3j ou Ceftriaxone 50mg/kg/j (maximum 2g) 3j
ESPGHAN/ESPID ^{††}	-	Ciprofloxacine 20 à 30mg/kg/j Azithromycine 10mg/kg/j	-	Ciprofloxacine 20 à 30mg/kg/j ou Cefixime 8mg/kg/j
IDSA ^{†††}	Ciprofloxacine	Ciprofloxacine	Ciprofloxacine ou Cefotaxime	-

[†] Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

^{††} *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition / European Society for Pediatric infectious Diseases*

^{†††} *Infectious Diseases Society of America*

Annexe 3 : Caractéristiques des patients avec une infection à *Campylobacter spp.*

	Total n = 59		Période 1		Période 2		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Sexe							0,173
Homme	38		13	(54,2)	25	(71,3)	
Femme	21		11	(45,8)	10	(28,6)	
Age moyen, an (médiane)	4,7	(3,3)	3,9	(2,8)	5,3	(3,6)	0,439
Terrain à risque	1		1	(4,2)	0	(0,0)	
Voyage	4		1	(4,2)	3	(8,6)	
Diarrhées							0,465
Absence	2		1	(4,2)	1	(2,9)	
Diarrhées glaireuses et/ou sanglantes	48		21	(87,5)	27	(77,1)	
Diarrhées aqueuses	9		2	(8,3)	7	(20)	
Durée de la diarrhée, jour (25^{ème}, 75^{ème})	2,0	(1,0 ; 4,0)	2,0	(1,0 ; 3,0)	2,5	(1,0 ; 4,0)	0,277
Durée de la diarrhée en classe							0,933
< 7 jours	54		22	(96,7)	32	(91 ,4)	
≥ 7 jours	3		1	(4,2)	2	(5,7)	
Fièvre							0,717
Absence	13		5	(20,8)	8	(22,9)	
Fièvre bien tolérée	32		12	(50)	20	(57,1)	
Fièvre mal tolérée	14		7	(29,2)	7	(20)	
Douleurs abdominales	36		14	(58,3)	22	(62,9)	0,726
Vomissement	24		12	(50)	12	(34,3)	0,227
CRP et/ou NFS	25		11	(45,8)	14	(40)	0,656
CRP : valeur							
Non réalisée	35		13	(54,2)	22	(62,9)	
Réalisée	24		11		13		
<5mg/L	1		1	(4,2)	0	(0,0)	
5-50mg/L	12		6	(25)	6	(17,1)	
>50mg/L	11		4	(16,7)	7	(20)	
Hémoculture	3		2	(8,3)	1	(2,9)	0,561
Hydratation par voie intra-veineuse	12		4	(16,7)	8	(22,9)	0,745
Hospitalisation	12		4	(16,7)	8	(22,9)	0,745
Complications (hors déshydratation simple)	2		0		2		
Prise en charge							0,565
En garde	22		10	(41,7)	12	(34,3)	
Hors garde	37		14	(28,3)	23	(65,7)	

Serment d'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.”

Titre et résumé en anglais

Evaluation of a new method for rapid detection of *Campylobacter* in stools samples and impact in clinical practice at Bordeaux pediatric emergency department.

Objectives: *Campylobacter spp.* is the leading cause of bacterial diarrhea in children under five years of age. Antibiotic therapy is indicated for severe forms and its interest is higher when it is started within the first three days of diarrhea. The objectives of this study are to evaluate the performance of a new EIA to detect the presence of *Campylobacter* in stools and the impact of its implementation at the Bordeaux pediatric emergency department on the appropriate antibiotic prescription.

Method: We used a composite reference criterion with stool culture, an ELISA test and a PCR, to evaluate the EIA. Then it was performed systematically on children's stools sent from emergency department to the laboratory for culture. We conducted a retrospective study comparing the appropriate antibiotic prescription before and after the implementation of the EIA among children for whom stool culture was performed.

Results: EIA sensitivity was 96.2% and specificity was 94.5%. After implementation of the test, a significant increase in inappropriate antibiotic prescribing was found and was mainly related to an increase in antibiotic prescribing for non-severe *Campylobacter spp.* infections.

Conclusion: We validated the EIA to be used routinely. Its implementation is associated in our study with an increase in the rate of inappropriate antibiotic prescribing, according to current recommendations. It appears essential to associate the implementation of the EIA with a reminder of the recommendations on the indications of antibiotic therapy and its benefit-risk ratio in order to limit inappropriate antibiotics prescriptions. In view of the increasingly frequent use in laboratories of Syndromic multiplex PCRs that also offer rapid results, vigilance must be exercised to ensure compliance with antibiotic therapy recommendations.

Key words : Immunoenzymatic techniques, *Campylobacter*, Anti-Bacterial Agents, child

Justine Franco

Évaluation d'une nouvelle méthode de détection rapide des *Campylobacter* dans les selles au laboratoire et impact en pratique clinique aux urgences pédiatriques

Résumé en français

Objectifs : *Campylobacter spp.* est la première cause de diarrhée bactérienne chez l'enfant de moins de cinq ans. L'antibiothérapie est indiquée pour les formes sévères et son intérêt est plus marqué lorsqu'elle est débutée dans les trois premiers jours. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer la performance d'un nouveau TDR qui détecte la présence de *Campylobacter* dans les selles et l'impact de sa mise en place sur la prescription appropriée d'antibiotique aux urgences pédiatriques de Bordeaux.

Méthode : Le TDR a été évalué comparativement à un critère composite de référence comprenant la culture, une PCR et un test ELISA. Il a été réalisé systématiquement sur les selles des enfants envoyées au laboratoire de bactériologie depuis les urgences pédiatriques pour réalisation d'une coproculture. Nous avons réalisé une étude rétrospective comparant la prescription appropriée d'antibiotique avant et après mise en place du TDR parmi les enfants ayant eu une coproculture.

Résultats : La sensibilité du TDR était de 96,2 % et la spécificité de 94,5 %. Après mise en place du test, une augmentation significative de la prescription inappropriée d'antibiotique a été mise en évidence et était principalement liée à une augmentation de la prescription d'antibiotique dans la cadre d'infections non sévères à *Campylobacter spp.*

Conclusion : Le TDR est un test valide pouvant être utilisé en routine. Sa mise en place est associée dans notre étude à une augmentation du taux de prescription inappropriée d'antibiotique, selon les recommandations actuelles. Il apparaît indispensable d'associer à la mise en place du TDR un rappel des recommandations sur les indications de l'antibiothérapie et son rapport bénéfice-risque afin de limiter la prescription inappropriée d'antibiotique. Face à la mise sur le marché de nombreuses PCR « multiplexes » syndromiques offrant également un résultat rapide, la vigilance doit être de mise sur le respect des recommandations en terme d'antibiothérapie.

Mots clés : Test immunoenzymatique, *Campylobacter*, Antibiotique, Enfant

Discipline administrative : MEDECINE spécialisée clinique

Université de Bordeaux - Campus de Carreire
146 rue Léo Saignat CS 61292
33 076 Bordeaux CEDEX