

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2021

THESE N°2021-14

**INCIDENCE CHEZ L'ENFANT DES PYELONEPHRITES AIGUES A GERMES
RESISTANTS AU CHU AMIENS-PICARDIE EN 2019**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

SPECIALITE DE PEDIATRIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/03/2021

Par Madame CUZZI Chloé

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

MEMBRES DU JURY : Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Monsieur le Docteur Guy KONGOLO

Madame le Docteur Emilie LEGRAND-PLUQUET

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Merci pour votre disponibilité et votre engagement auprès des étudiants.

Votre écoute et vos conseils tout au long de ma formation ont été d'une grande aide, je vous
en suis extrêmement reconnaissante.

Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Médecine Pédiatrique"

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Merci pour la confiance que vous m’avez accordée en acceptant d’encadrer cette thèse.

Votre implication, vos conseils avisés et vos encouragements m’ont été d’un grand soutien
dans la réalisation ce travail.

Vous m’avez permis de m’épanouir dans l’apprentissage de cette belle spécialité qu’est la
pédiatrie.

Veillez recevoir pour cela ma plus profonde et sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.

Votre disponibilité et votre bienveillance sont un exemple.

Je tiens à vous exprimer mes sentiments les plus respectueux.

Monsieur le Docteur Guy KONGOLO

Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Réanimation pédiatrique et surveillance continue pédiatrique

Merci pour ta participation dans l'élaboration de cette thèse.

Apprendre à tes cotés fut un vrai plaisir.

La patience et la gentillesse caractérisent ton enseignement.

Reçois ici mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Emilie PLUQUET-LEGRAND

Praticien Hospitalier (Biologie)

Laboratoire de bactériologie

Centre de Biologie Humaine

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour vos conseils et votre disponibilité.

Veillez recevoir pour cela ma gratitude.

REMERCIEMENTS

A Sylvain, merci pour ton soutien sans faille et tout spécialement dans ce travail de thèse. Merci pour ta patience et tes encouragements, pour les balades nocturnes et tant d'autres choses. Je sais qui de nous deux s'occupera des devoirs d'orthographe de nos enfants !

A mes parents, Nathalie et Jacky, grâce à vous je suis tombée dans la marmite de la pédiatrie toute petite. Merci de m'avoir transmis votre passion pour ce beau métier et de m'avoir permis d'aller toujours au bout de moi-même. Vous avez su me redonner courage dans les moments difficiles. Aujourd'hui, soyez-en certains et rassurés, je suis fière d'être celle que je suis et de porter les valeurs que vous m'avez transmises.

A ma sœur Léa, à mon frère Léonard, notre trio fraternel est le plus beau qui soit. Léa, tu as été au cœur de toutes ces longues années d'études, tu as été là dans les bons et les mauvais moments, je suis tellement fière de ton parcours et je t'admire beaucoup. Léonard, merci d'avoir supporté avec tant de bienveillance les moments d'hystérie collective et toutes ces conversations de médecine, je te souhaite le meilleur. Vous êtes les tata et tonton rêvés.

A mes grands-parents, Anne-Marie et Roger, j'ai eu tant de chance d'avoir pu partager autant avec vous. Mamie, merci pour le réconfort de tous tes bons petits plats (même s'ils sont soi-disant encore ratés), pour ta force et ton énergie, tu es un exemple pour moi. Je me réjouis des moments heureux qui arrivent. Papy, j'aurais tant voulu que tu puisses me voir devenir docteur et maman, notre bonheur faisait le tien, tu serais comblé aujourd'hui.

A ma grand-mère, Françoise, merci d'être une mamie qui s'exprime ! Merci pour ta générosité et ton soutien à chaque grand moment.

A Léa, ma sœur de cœur et maintenant consœur, j'ai de la chance de t'avoir trouvée. Poitiers, Ouagadougou, Nice, Nouméa, je te suivrai jusqu'au bout du monde ! Je te souhaite un grand bonheur, et me réjouit d'en être le témoin !

A Claire, telle une véritable marraine tu as veillé sur moi tout au long de ces années. Tu restes un modèle pour moi, et ce depuis le premier jour à Anatole France !

A Numa, premier colocataire et vaillant compagnon de la PACES à la D4. Avec toi la vie ressemble un peu à une série américaine bien réconfortante, tu as toujours le mot pour me faire rire.

A Marion, il est loin le temps de nos sessions QCMs ! Je suis heureuse que tu aies réussi à concrétiser ton rêve. Merci d'être à mes côtés aujourd'hui encore.

A Alix, Amélie, Floriane et Laurie, mille mercis pour tout ce qu'on a partagé depuis notre rencontre. Grâce à vous quand je pense à la D4, tant de bons souvenirs me reviennent. Pouvoir assister à votre réussite à chacune est un privilège. Nous avons toutes pris des chemins différents mais emprunter de temps en temps le sentier de la piñata pour vous retrouver est un véritable bonheur !

A Ines, Lucie et Gwendoline, au départ co-interne et maintenant amies ! Vous êtes le ciment de mon bonheur picard. Merci pour vos encouragements et pour tous les bons moments que nous avons partagés jusque-là. Notre amitié est très précieuse pour moi et je suis très contente que vous soyez aux premières loges des événements heureux à venir. Il en a de la chance ce bébé d'avoir des tatas pédiatres telles que vous !

A Camille, je n'ai pas seulement trouvé l'amour à St Quentin, je t'ai trouvé toi aussi et suis très heureuse de te compter parmi mes amis. Je me réjouis de ta réussite et compte bien profiter d'une chambre d'amis et d'une ou deux salles de bain lors de nos séjours saint-quentinois !

A Geoffrey, tu manques à la Picardie et à mon cœur. Tant de chose me reviennes en pensant à toi : colocataire maniaco-adorable, techno-parade dans la douche, amour d'avocat, partenaire de lindy, team chocolatine forever... !

A mes co-internes de promo : Fanny, tu as été d'un grand soutien et de très bon conseil dans ce travail de thèse. Grâce à toi j'ai boosté mes compétences informatiques. Vive les goûters et à bas les animations powerpoint ! A Floflo, merci pour cette belle année en coloc et de m'avoir laissé piquer tes frites. A Sarah, ma princesse Tel-Aviv. A Marie, merci pour ta bonne humeur communicative.

A Juliette, ma co-interne d'HDJ, ton aide a été très précieuse, je t'en suis très reconnaissante.

A la team de Saint-Quentin, Papa Valou, Sébastien, Moussa, quel bel été passé tous ensemble.

A tous mes co-internes de pédiatrie, je suis fière de faire partie de cette belle famille.

Aux copains de l'internat et du BIP, Pia, Marine, Manon, Loïc, Julie...

A tous les pédiatres qui m'ont formée et qui m'ont encouragée. Une pensée particulière aux pédiatres de Saint-Quentin, vous m'avez donné confiance en moi, merci pour votre bienveillance.

A tous les services de pédiatrie du CHU d'Amiens et du CH de Saint Quentin qui m'ont accueillie.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	14
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	16
I- Figures	16
II- Tableaux	16
LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
I- La pyélonéphrite aiguë.....	20
I-A Epidémiologie des IU	20
I-B Présentation clinique et critères de gravité.....	20
I-C Examens complémentaires utiles au diagnostic	21
II-Stratégie diagnostique, thérapeutique et étiologique.....	25
I-A Faire le diagnostic de PNA	25
I-B Prise en charge thérapeutique des PNA	26
II-C Enquête étiologique	29
III-Pathogènes et résistances bactériennes dans les PNA de l'enfant	30
III-A <i>E. coli</i> et PNA	30
III-B Epidémiologie de la résistance bactérienne	32
III-C Généralités sur les différents mécanismes de résistance.....	32
III-D Résistance aux bêta-lactamines.....	33
MATERIEL ET METHODES	38
I- Schéma de l'étude.....	38
II- Population étudiée.....	38
II-A Description de la population étudiée	38
II-B Variables étudiées.....	39
III- Critères de jugement.....	41
IV- Analyse statistique	42
V- Considérations éthiques	42
RESULTATS.....	43
I- Diagramme de flux	43
II- Caractéristiques générales de la population.....	43
III- Bactéries responsables des PNA	46

IV- Profils de résistance bactérienne.....	47
V- Etude de la sévérité des PNA entre les deux groupes	51
DISCUSSION	52
I- Etude des résistances aux antibiotiques	52
II- Cas particulier de <i>E. coli</i>	54
III- Cas particulier des BLSE.....	56
IV- Limites de notre étude.....	57
V- Pistes d'amélioration afin de diminuer la prescription inappropriée d'antibiotiques dans les suspensions de PNA chez l'enfant et l'émergence de bactéries résistantes	58
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE.....	60
ANNEXES.....	63

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

I- Figures

- Figure 1 : Facteurs responsables de faux positifs et faux négatifs des leucocytes et des nitrites de la BU
- Figure 2 : Algorithme du diagnostic des IU fébriles selon Cohen et al.
- Figure 3 : Physiopathologie de la PNA
- Figure 4 : Hydrolyse du noyau bêta-lactame d'une bêta-lactamine par une bêta-lactamase produite par la bactérie
- Figure 5 : Diagramme de flux des dossiers codés PNA en 2019 au CHU Amiens Picardie
- Figure 6 : Estimation de la répartition de l'âge exprimée en densité au diagnostic pour la population entière

II- Tableaux

- Tableau 1 : Caractéristiques de la population des PNA chez l'enfant dans les 2 groupes
- Tableau 2 : Données clinico-biologiques des PNA de l'enfant dans les 2 groupes
- Tableau 3 : Identification des bactéries responsables de PNA parmi les 108 épisodes
- Tableau 4 : Résistances aux antibiotiques des différentes bactéries responsables des PNA
- Tableau 5 : Résistances aux bêta-lactamines en fonction des principales bactéries responsables de PNA parmi les 108 épisodes
- Tableau 6 : Matrice de corrélation des résistances aux antibiotiques d'*E. coli*

- Tableau 7 : Comparaison des PNA à bactérie sensible et des PNA à bactérie résistante selon différents critères de gravité
- Tableau 8 : Revue des études sur le profil de résistance aux antibiotiques en pédiatrie d'*E. coli*.
- Tableau 9 : Incidence de PNA à BLSE chez l'enfant en France

LISTE DES ABREVIATIONS

Afssaps :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Sante
BGN :	Bacille Gram négatif
BLSE :	Bêta-Lactamases à Spectre Etendu
BMR :	Bactérie Multi-Résistante
BU :	Bandelette Urinaire
C1G :	Céphalosporine de 1 ^{ère} Génération
C2G :	Céphalosporine de 2 ^{ème} Génération
C3G :	Céphalosporine de 3 ^{ème} Génération
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CGP :	Cocci Gram Positif
CIM 10 :	Classification Internationale des Maladies 10 ^{ème} édition
CRP :	Protéine C Réactive
CTX-M :	Céfotaximase-Munich
DS :	Déviation Standard
ECBU :	Examen Cyto-Bactériologique des Urines
<i>E. coli</i> :	<i>Escherichia coli</i>
GPIP :	Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
IM :	Intra-Musculaire
IU :	Infection Urinaire
IV :	Intra-Veineuse
JPU :	Syndrome de Jonction Pyélo-Urétérale
PCT :	Procalcitonine

PNA :	Pyélonéphrite Aiguë
REMIC :	Référentiel en Microbiologie médicale
RVU :	Reflux Vésico-Urétéral
SHV :	Sulfhydryl-Variable
SPILF :	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TEM :	Provient du nom du patient chez qui a été isolée la 1 ^{ère} souche porteuse de cette enzyme.
TRI :	Inhibiteur Résistant TEM
UFC :	Unité Formant des Colonies

INTRODUCTION

I- La pyélonéphrite aiguë

La pyélonéphrite aiguë (PNA) est une infection urinaire (IU) fébrile qui atteint le parenchyme rénal. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et biologiques.

I-A Epidémiologie des IU

Les IU sont les infections bactériennes les plus communes chez l'enfant. L'incidence des PNA est maximale durant la première année de vie avec une prédominance masculine (3,7% chez le garçon et 2% chez la fille) [1]. Puis la prévalence s'inverse selon le sexe avec l'âge. Elle est de 7 à 8 % chez les filles et 2% chez les garçons durant les huit premières années de vie [2, 3]. Une PNA est retrouvée dans 7,5% des cas chez l'enfant fébrile de moins de 2 ans [2]. Le germe le plus fréquemment retrouvé est *Escherichia coli* (*E. coli*). Il est isolé dans 80% des IU. Les autres bactéries les plus fréquemment retrouvées sont : *Proteus mirabilis* (10% des IU), *Klebsiella spp.* et les entérocoques [4].

I-B Présentation clinique et critères de gravité

Les signes cliniques de PNA sont aspécifiques et variables en fonction de l'âge de l'enfant. La fièvre est le signe le plus fréquemment retrouvé. Les douleurs abdominales et/ou lombaires et les signes fonctionnels urinaires sont souvent retrouvés mais inconstants. Chez le nouveau-né, la PNA est recherchée de manière systématique en présence d'une hyperthermie

isolée. Chez le nourrisson et l'enfant, toute fièvre inexplicquée est considérée comme une PNA jusqu'à preuve du contraire [4].

Les signes de gravités dans le cadre d'une PNA sont les mêmes que pour d'autres infections bactériennes [4] :

- Age inférieur à trois mois,
- Uropathie sous-jacente,
- Terrain d'immunodépression,
- Altération de l'état général
- Sepsis avec mauvaise tolérance hémodynamique,
- Déshydratation,
- Insuffisance rénale.

I-C Examens complémentaires utiles au diagnostic

1- L'analyse des urines

- Mode de recueil

En pédiatrie, la méthode de recueil de référence est **la ponction sus-pubienne**. Elle est la plus sensible pour obtenir un échantillon d'urine non contaminé. Elle est peu utilisée en pratique courante en France. Chez les enfants ayant acquis la propreté, plusieurs études ont montré une bonne sensibilité (75-100%) et une spécificité correcte (57-100%) de la culture avec un **recueil en milieu de jet** après désinfection soignée en comparaison à la ponction sus-pubienne. [1, 5] Le recueil par **sac collecteur** est très utilisé chez l'enfant n'ayant pas acquis la propreté. Avec ce mode de recueil, le résultat de la culture seule ne suffit pas à éliminer ou confirmer le diagnostic. En effet, un résultat négatif remettra en cause le diagnostic mais sa positivité aura une valeur prédictive positive très faible (< 50%). [6]

Le recueil par **cathétérisme urétral** est également une méthode fiable mais peu pratiquée d'emblée en milieu hospitalier [4].

- La bandelette urinaire (BU)

La BU est un examen peu coûteux, accessible, simple et reproductible. Elle doit être réalisée sur des urines fraîches (émises il y a moins d'une heure ou gardées au maximum 4 heures à 4°C) [2]. Elle indique la présence de leucocytes par la réaction de leucocyte estérase, et de bactéries par la présence de nitrites. La positivité de la BU aux leucocytes est très sensible pour le diagnostic de PNA si le prélèvement d'urine est de bonne qualité [1, 5, 7]. Par ailleurs ce test est peu spécifique, et il y a beaucoup de faux positifs [2, 7]. La BU donne une estimation de l'intensité de la leucocyturie : une croix correspond à 70 000 leucocytes/ml, deux croix à 125 000 leucocytes/ml et trois croix à 500 000 leucocytes/ml [2]. La transformation des nitrates en nitrites se fait en 4 heures dans la vessie [2]. Chez les enfants n'ayant pas encore acquis la propreté, cela peut conduire à la présence de faux négatifs du fait d'une vidange vésicale rapide. De plus certaines bactéries sont non fermentantes [2, 7, 8]. La positivité des nitrites n'est donc pas un marqueur très sensible en pédiatrie, et sa négativité a peu de valeur. En revanche, la présence de nitrites est un test très spécifique d'IU [2, 7]. Les facteurs responsables de faux positifs et faux négatifs de la BU sont résumés en figure 1 (en annexe). Seule une BU négative pour les leucocytes et les nitrites rend la PNA peu probable et n'indique pas la mise en place d'une antibiothérapie empirique avec une valeur prédictive négative > 90% [6, 9].

- L'examen cyto-bactériologique des urines (ECBU)

Il permet de confirmer le diagnostic d'IU. Son interprétation est dépendante de la qualité du prélèvement d'urine.

Il comprend l'examen direct, qui est automatisé de nos jours dans la grande majorité des laboratoires français. Celui-ci doit être rapide (une à deux heures). Il permet la quantification de la leucocyturie, qui d'après les critères de Kass est significative si elle est $\geq 10^4$ /ml [4, 6]. Il fournit également la coloration de Gram. Ces éléments permettent d'orienter rapidement la prise en charge thérapeutique.

La culture est l'élément clé du diagnostic d'IU. Le résultat définitif est rendu en 48 à 72 heures. Elle permet l'identification et la quantification du germe en cause de l'infection ainsi que son antibiogramme. En pédiatrie et d'après les critères de Kass, le seuil de significativité de la bactériurie est de 10^5 unités formant des colonies /ml (UFC/ml) si les urines ont été recueillies par sac collecteur ou en milieu de jet, et de 10^4 UFC/ml pour les urines obtenues par cathétérisme vésical [4, 6]. En cas de culture polymicrobienne, l'examen devra être refait [2].

L'antibiogramme permet d'adapter l'antibiothérapie après 48 à 72 heures d'antibiothérapie probabiliste.

2- Examens biologiques

La PNA s'accompagne souvent d'un syndrome inflammatoire biologique. Les dosages de marqueurs de l'inflammation telle que la numération leucocytaire, la protéine C réactive (CRP) ou la procalcitonine (PCT) peuvent être une aide au diagnostic. La CRP n'est pas un marqueur spécifique de PNA, en revanche en cas de forme clinique grave une augmentation de la procalcitonine (PCT) est un bon critère biologique de diagnostic d'atteinte parenchymateuse rénale [9]. Le bilan biologique fournira également des informations sur la fonction rénale et la recherche des critères de gravité biologique.

Chez le nourrisson fébrile de moins de 3 mois, l'hémoculture et la ponction lombaire sont des examens recommandés par les différentes sociétés savantes. A cet âge une PNA s'accompagne plus souvent d'une bactériémie. La recherche de signes de méningite (clinique et/ou biologique) doit être systématique [4].

3- Examens radiologiques

- L'échographie rénale et des voies urinaires

Son but principal est d'évaluer les complications précoces d'une infection sévère (recherche d'abcès rénal, de lithiase) et de détecter des anomalies anatomiques (obstacle sur les voies urinaires). Sa réalisation est recommandée dans les 48 premières heures de la prise en charge [1, 7]. Elle peut mettre en évidence des signes indirects d'infection rénale tels qu'une augmentation de la taille des reins ou un aspect de pyélite, ou des facteurs de risque d'IU tels qu'une dilatation des cavités pyélo-calicielles. Elle devra être contrôlée à distance de l'infection afin de s'assurer de la résolution de ces anomalies. Elle détecte une anomalie dans 15% des cas de PNA [1]. Un examen normal ne permet pas d'éliminer une PNA [4].

- La scintigraphie au technétium acide dimercaptosuccinique (DMSA)

Cet examen est plus sensible que l'échographie rénale pour faire le diagnostic de PNA ou de cicatrice rénale [7]. Elle n'est cependant pas recommandée en routine lors d'un premier épisode de PNA. Elle sera réalisée en cas de PNA à répétition afin de détecter des complications à long terme (cicatrice rénale, hypofixation).

II-Stratégie diagnostique, thérapeutique et étiologique

I-A Faire le diagnostic de PNA

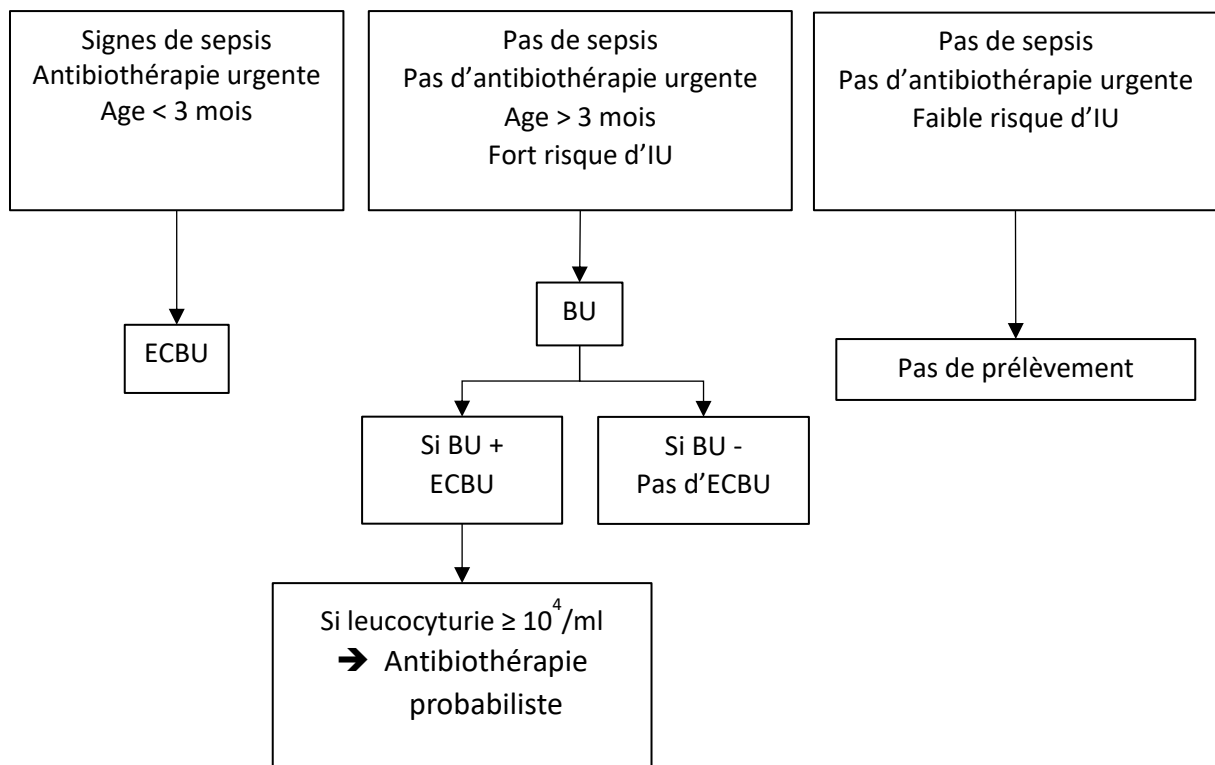
La stratégie de prise en charge des IU de l'enfant a fait l'objet d'une actualisation récente des recommandations, réalisée sous la direction du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la société française de pédiatrie (GPIP) et avec la participation de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). L'algorithme du diagnostic des IU fébriles est résumé en figure 2.

La réalisation d'un prélèvement d'urines doit se faire selon la probabilité de faire une IU et selon la présence de facteurs de risque. Les indications sont [5] :

- Age inférieur à 3 mois,
- Antécédent de PNA,
- Sexe masculin,
- Antécédent d'uropathie,
- Fièvre isolée > 39°C depuis plus de 48 heures.

La réalisation d'un ECBU doit être guidée par les résultats de la BU sauf dans certaines situations particulières telles qu'une hyperthermie chez l'enfant de moins de 1 mois, une neutropénie, un sepsis, etc... [2]. En cas de suspicion d'IU fébrile avec une BU positive pour les leucocytes et les nitrites, il est recommandé de démarrer une antibiothérapie probabiliste après réalisation de l'ECBU.

Figure 2 : Algorithme du diagnostic des IU fébriles selon Cohen et al. [10]



BU : Bandelette urinaire ; ECBU : Examen cyto bactériologique des urines ; IU : infection urinaire ; UFC : unité formant des colonies.

I-B Prise en charge thérapeutique des PNA

- Hospitalisation versus traitement ambulatoire

La prise en charge en hospitalisation dépend de la présence des facteurs de risques précédemment cités. Elle est également recommandée en cas de difficulté de prise ou d'observance du traitement. En cas de traitement ambulatoire une réévaluation médicale est nécessaire à 48-72 heures de la prise en charge [4].

- Antibiothérapie

Les recommandations toujours en vigueur pour l'antibiothérapie dans les IU de l'enfant sont celles l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2007. Elles ont fait l'objet d'une actualisation par le GPIP et la SPILF en 2015 [6].

Plusieurs paramètres sont pris en compte. L'antibiothérapie choisie doit avoir une bonne biodisponibilité sanguine, urinaire et rénale. Elle se compose de deux phases. La 1^{ère} phase est probabiliste et doit tenir compte des données épidémiologiques bactériennes, de la sensibilité présumée aux antibiotiques des bactéries prédominantes, et des données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique connues [11]. La 2^{ème} phase est adaptée à l'antibiogramme. La durée totale du traitement est de 10 à 14 jours.

- **Traitement initial de la PNA**

Chez l'enfant hospitalisé de plus de 3 mois il est recommandé d'utiliser une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) : le céfotaxime par voie intra-veineuse (IV) à la dose de 150 mg/kg/j en 3 prises (sans dépasser 4 g/j) ou la ceftriaxone par voie IV ou intramusculaire (IM) à la dose de 50 mg/kg/j en une prise (sans dépasser 2 g/j). La durée du traitement initial est de 2 à 4 jours, dans l'attente des résultats de l'ECBU et de l'antibiogramme. Il est possible d'y adjoindre un aminoside type amikacine 15 mg/kg/j par voie IV en une prise par jour en cas de signe de gravité.

Dans le cas d'un traitement ambulatoire, il est possible d'utiliser la ceftriaxone par voie IV ou IM à la même posologie, l'amikacine en monothérapie à la même posologie. Depuis 2015, il est possible d'utiliser un traitement oral à la phase initiale et seulement si l'âge est supérieur à 3 mois, si l'hyperthermie est récente, s'il n'y a pas d'altération de l'état général, s'il n'y a pas d'antécédent d'IU ou d'uropathie et s'il n'y a pas d'antibiothérapie récente. Le choix se portera alors seulement sur le céfixime à la dose de 4 mg/kg/12h [4, 6, 11, 12].

- **Relais oral**

Il sera adapté au type de bactérie responsable de la PNA, de sa sensibilité aux antibiotiques ainsi qu'aux différentes contre-indications possibles. On préférera le cotrimoxazole (chez l'enfant de plus de 1 mois) à la dose de 30 mg/kg/j en deux prises, le céfixime (à partir de l'âge de 6 mois) 8 mg/kg/j, la ciprofloxacine (si la souche est sensible à l'acide nalidixique chez l'adolescent). Un traitement par amoxicilline peut être envisagé en cas de PNA à entérocoque ou *Proteus mirabilis* ou *E. coli* sensibles [4, 6, 11, 13].

- Le traitement symptomatique

En dehors de l'antibiothérapie, le traitement symptomatique comprend la prise en charge de la fièvre par antipyrétique, de la douleur par antalgique simple, une hydratation orale, entérale ou parentérale selon les situations. Des conseils d'hygiène mictionnelle seront également prodigués (mictions régulières, hydratation, lutte contre la constipation).

- Place de l'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie diminue le risque de récurrence de PNA mais pas le risque de cicatrice rénale. Elle est essentiellement prescrite en cas d'uropathie, mais elle est actuellement remise en cause. Son efficacité n'a jamais été démontré [14]. Son utilisation doit rester prudente afin d'éviter la sélection de germes résistants. La seule molécule ayant l'autorisation de mise sur le marché en prophylaxie en France est le triméthoprime-sulfaméthoxazole [4, 6, 7, 10].

II-C Enquête étiologique

La PNA est dans la plupart des cas secondaire à une colonisation ascendante des voies urinaires par des pathogènes de la flore digestive [15].

Il existe différents facteurs de virulence comme ceux liés à l'hôte ou au germe. Parmi les facteurs liés à l'hôte, les plus importants sont ceux induisant une stase des urines. Les anomalies anatomiques du tractus vésico-urinaire telles que le reflux vésico-urétéral (RVU) sont des facteurs de risque de PNA à répétition et sont recherchées dans ce cas. Les données des différentes échographies anténatales sont utiles [16]. On peut citer également la constipation qui est fréquemment retrouvée dans les IU basses chez l'enfant [17].

Comme nous l'avons vu précédemment la réalisation d'une échographie rénale et des voies urinaires est recommandée à la phase précoce de l'infection. L'un de ses objectifs est de dépister d'éventuelles malformations anatomiques (syndrome de jonction pyélo-urétérale (JPU), méga-uretère) [4].

La pathologie urologique la plus fréquemment associée aux PNA est le RVU. Il est retrouvé dans 35% des cas après un premier épisode de PNA, et dans 75% des cas de PNA récidivantes [10]. Il en existe de deux types : fonctionnel et malformatif. Les RVU malformatifs sont plus fréquemment associés à des IU récidivantes pouvant altérer à long terme le pronostic rénal [4]. L'examen capable d'en faire le diagnostic est la cystographie rétrograde. Elle n'est pas indiquée après un premier épisode de PNA si l'échographie rénale est normale mais seulement en cas de récurrence ou d'anomalie échographique (surtout en cas de dilatation urétérale). Les recommandations européennes d'urologie préconisent l'examen après un premier épisode de PNA chez la petite fille et en cas de récurrence chez le garçon [1]. Cet examen permet de classer les RVU par grade mais ne préjuge pas de leur gravité ni du

risque d'atteinte rénale associée. Il est en revanche utile pour le diagnostic de malformations associées comme les valves de l'urètre postérieur. Par ailleurs, une PCT élevée au cours d'un épisode de PNA peut être un marqueur prédictif de RVU. Le traitement du RVU est dans la plupart des cas conservateur du fait de l'évolution favorable avec une disparition spontanée. On envisagera un traitement chirurgical en cas de RVU malformatif de haut grade et en cas de PNA récidivante ou d'atteinte de la fonction rénale. La prise en charge chirurgicale n'a pas montré de bénéfice sur l'incidence de l'insuffisance rénale [4, 16].

III-Pathogènes et résistances bactériennes dans les PNA de l'enfant

III-A *E. coli* et PNA

E. coli est retrouvé dans 80 à 90% des PNA selon les différentes études épidémiologiques. C'est un BGN commensal du tube digestif de la famille des entérobactéries. Les *E. coli* uropathogènes sont des germes opportunistes. Ils possèdent différents facteurs de virulence [15, 18] :

- Ils sont encapsulés.
- Ils sont munis de *fimbriae* ou *pili* qui facilitent leur adhésion à la paroi de l'urothélium y compris chez un sujet indemne de pathologie urogénitale.
- Ils ont développé un système d'acquisition du fer nécessaire à leur croissance.
- Ils sécrètent des toxines, comme l'alpha-hémolysine qui augmente la sévérité clinique de l'infection.

Les *E. coli* uropathogènes envahissent l'urothélium, induisant une réponse inflammatoire locale par recrutement de polynucléaires neutrophiles et production de cytokines (Figure 3).

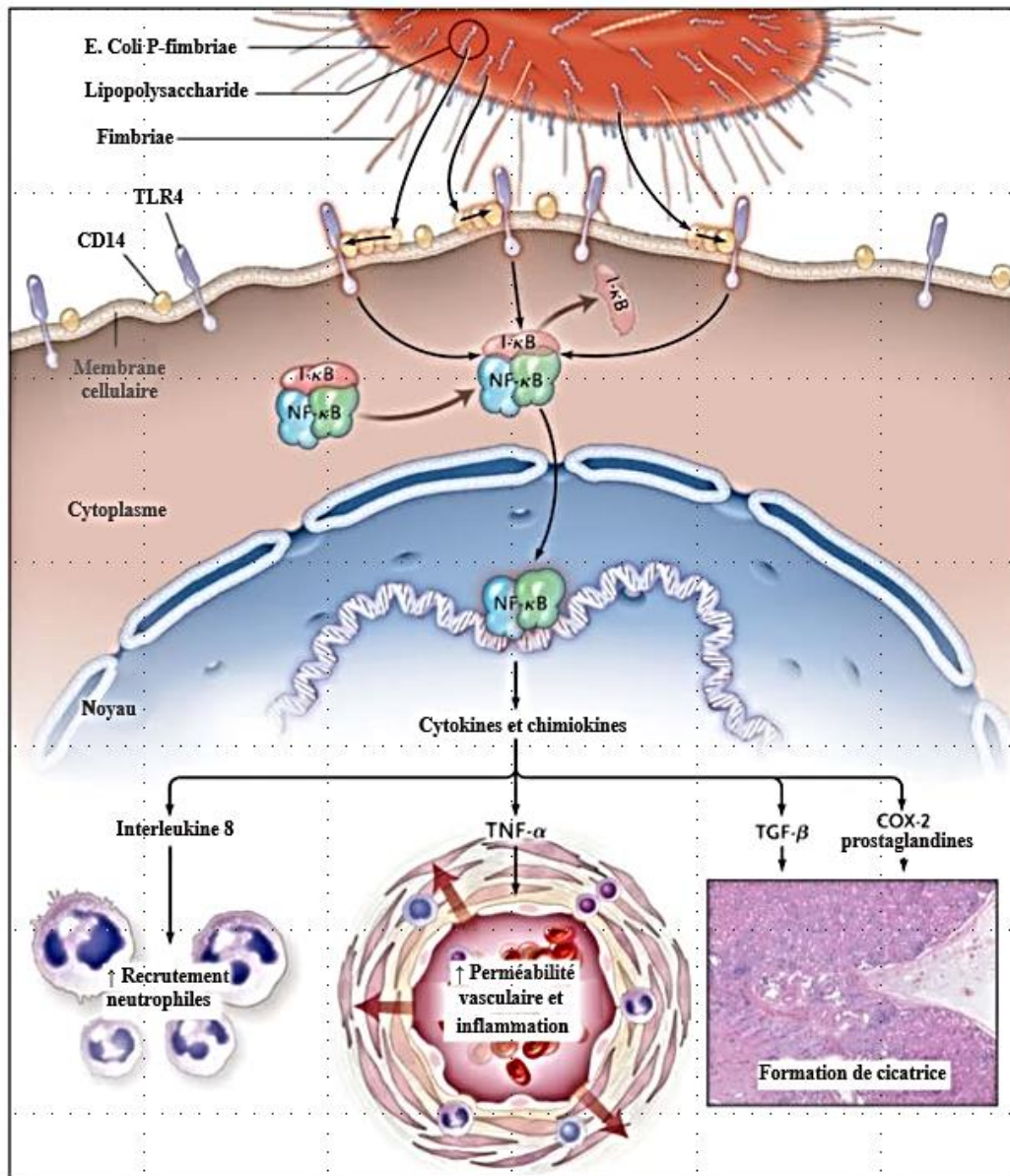


Figure 3 : Physiopathologie de la PNA : E. coli envahit l'urothélium grâce à la présence de fimbriae et de pili. Le lipopolysaccharide se lie au CD14 et active les récepteurs TOLL-like (TLR). En conséquence, le facteur nucléaire kB (NF-kB) migre dans le noyau cellulaire et stimule la transcription de facteurs inflammatoires qui vont induire de la fièvre, le recrutement de polynucléaires neutrophiles et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Le même mécanisme peut aussi être responsable de cicatrices rénale. Schéma traduit de Morello et al. [17].

III-B Epidémiologie de la résistance bactérienne

En 2007 selon l'Afssaps, 50% des souches *E. coli* sont résistantes aux pénicillines A, 20% sont résistantes au triméthoprim-sulfaméthoxazole, moins de 2% sont résistantes aux C3G. Il n'y a pas non plus de résistance inquiétante contre les aminosides [11].

En France la prévalence des souches **d'entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu** dans les IU pédiatriques est passée de 1,1% en 2006 à près de 5% en 2012 [19, 20]. Leur prévalence à travers le monde est variable mais semble en augmentation croissante. Cela est principalement dû à la pression de sélection par l'utilisation excessive d'antibiotiques [21]. Depuis les années 1990 on observe une augmentation croissante de **bactéries multi-résistantes (BMR)** définies comme des souches bactériennes présentant une résistance pour trois familles ou plus d'antibiotiques [21].

III-C Généralités sur les différents mécanismes de résistance

On parle de :

- **Bactérie résistante** lorsqu'elle est capable de résister à l'action bactériostatique ou bactéricide d'un antibiotique.
- **Résistance naturelle** lorsqu'une souche est naturellement résistante à l'antibiotique à l'état sauvage ;
- **Résistance acquise** lorsqu'une souche initialement sensible à l'antibiotique à l'état sauvage a acquis des mécanisme de résistance contre cet antibiotique [22].

L'acquisition d'une résistance à un antibiotique est d'origine génétique, il en existe deux types :

- **La résistance chromosomique** : elle peut être naturelle ou acquise. Elle est incluse dans le chromosome bactérien. Elle ne se transmet en général qu’au sein d’une même espèce (transmission verticale) et ne peut donc pas être à l’origine de transmission épidémique.
- **La résistance plasmidique (extra-chromosomique)** : mécanisme très fréquent dans les résistances acquises. Elle peut se transmettre de manière verticale mais également de manière horizontale, c’est-à-dire au sein d’espèces différentes [23].

Les principaux mécanismes de résistance connus sont les suivants [22, 24] :

- **Inactivation enzymatique de l’antibiotique** (le plus répandu)
- **Modification de la cible de l’antibiotique** (enzymatique ou mutationnelle)
- **Baisse de la perméabilité membranaire à l’antibiotique**
- **Présence d’un système d’efflux** (transport membranaire actif permettant l’expulsion de l’antibiotique).

III-D Résistance aux bêta-lactamines

Les bêta-lactamines sont la famille d’antibiotiques la plus utilisée dans le traitement des infections à entérobactéries [25].

L’antibiogramme classique pour l’analyse de leur phénotype de résistance comprend :

- . les aminopénicillines (amoxicilline),
- . les carboxypénicillines (ticarcilline),
- . les uréidopénicillines (pipéracilline),
- . les céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième générations,

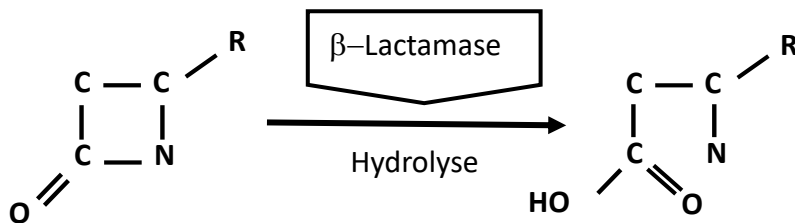
- . les monobactames,
- . les carbapénèmes [26].

1- Mécanismes de résistance spécifique aux bêta-lactamines

On retrouve deux mécanismes principaux [27] :

- **La production de bêta-lactamases**, enzymes capables d'hydrolyser le cycle bêta-lactame (figure 4).
- **L'altération des protéines de liaison aux pénicillines.**

Figure 4 : Hydrolyse du noyau bêta-lactame d'une bêta-lactamine par une bêta-lactamase produite par la bactérie.



Ces mécanismes ne sont pas spécifiques d'un agent infectieux en particulier et on peut d'ailleurs les retrouver aussi bien dans les bactéries à Gram positif que les BGN.

2- Classification et phénotype de résistance :

Il existe plusieurs classifications. Les plus utilisées sont :

- La **classification d'Ambler**, qui correspond à une classification plutôt structurale (quatre catégories de bêta-lactamases A à D) [28].
- La **classification de Bush, Jacoby et Medeiros**, qui est une classification fonctionnelle [29].

Il en ressort plusieurs groupes phénotypiques (liste non exhaustive) [27]:

- **Les pénicillinases de bas niveau** (résistance naturelle observable à l'état sauvage), sur lesquelles les inhibiteurs tel que l'acide clavulanique sont actifs.
- **Les pénicillinases de haut niveau** (résistance acquise), allant de la résistance faible aux aminopénicillines et carboxypénicillines jusqu'à la résistance forte pouvant s'étendre aux C2G.
- **Les pénicillinases résistantes aux inhibiteurs**. On peut citer les inhibiteurs résistants TEM (TRI) et les oxacillinases.
- **Les BLSE** qui induisent une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines. Elles se détectent par la présence d'une inhibition synergique entre les inhibiteurs et les C3G et/ou C4G et/ou l'aztréonam. Les BLSE restent sensibles aux carbapénèmes mais leur sensibilité peut être diminuée c'est pourquoi il est recommandé de les épargner dans ce cas. Elles sont codées par des plasmides, ce qui leur confèrent un fort pouvoir de diffusion. On peut citer les dérivés des pénicillinases TEM (provient du nom du patient chez qui on a isolé la première souche porteuse de cette enzyme), les sulfhydryl-variables (SHV) et plus récemment les Céfotaximase-Munich (CTX-M) dérivées de céfotaximases. Il en existe de nombreuses autres avec une répartition géographique mondiale différente. Il existe un observatoire des entérobactéries BLSE : chaque année le Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) fournit les concentrations critiques de référence des différents

antibiotiques. En 2014, le GIPI a mis en place une surveillance active des infections à entérobactéries BLSE en créant l'observatoire des IU fébriles à entérobactéries BLSE. Ce réseau comporte 24 centres pédiatriques sur tout le territoire français [30]. Au niveau mondial, les entérobactéries BLSE les plus répandues sont *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pn*) [21].

- **Les céphalosporinases de haut niveau, résistantes à l'action des C1G et C2G, à l'aztréonam et à au moins une C3G.** Leur support est chromosomique.
- **Les carbapénèmases**, dont certaines ont un support plasmidique ce qui doit conduire à une prescription prudente et documentée des carbapénèmes.

3- Les différents facteurs de risque d'infection à BLSE :

Que ce soit dans le cas d'un portage asymptomatique ou d'une infection avérée à BLSE, les facteurs de risque retenus dans les différentes études sont les suivants [20, 21]:

- Antibiothérapie au cours des 3 derniers mois,
- Voyage en zone d'endémie dans les 6 derniers mois,
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois.

4- Prise en charge des IU à entérobactéries BLSE :

Une étude a évalué les traitements des IU pédiatriques à BLSE en 2012 en France sur 22 centres hospitaliers. Il a été mis en évidence que les pratiques n'étaient pas uniformes, et que les carbapénèmes étaient utilisées en excès [19]. L'amikacine en monothérapie semblait être à ce jour le traitement de choix des IU à BLSE. Il est désormais recommandé d'épargner les carbapénèmes en évitant leur prescription dans de tels cas [30].

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la distribution des résistances bactériennes dans les PNA de l'enfant en 2019 au CHU Amiens Picardie.

Les objectifs secondaires de notre étude sont les suivants :

- Décrire notre cohorte en fonction du caractère sensible ou résistant de la bactérie mise en cause.
- Déterminer si les PNA à bactéries résistantes sont plus sévères que les PNA à bactéries sensibles selon les antécédents, les critères cliniques et biologiques ou l'évolution (récidive d'IU ou présence de cicatrice rénale).

MATERIEL ET METHODES

I- Schéma de l'étude

Nous avons mené en pédiatrie une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle au CHU Amiens-Picardie.

II- Population étudiée

II-A Description de la population étudiée

Nous avons analysé les dossiers des enfants admis pour PNA dans les différents centres d'activité de pédiatrie du CHU Amiens-Picardie, y compris les urgences pédiatriques, de janvier 2019 à décembre 2019. Nous n'avons pas inclus les patients de médecine néonatale.

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé de chaque patient (DxCare®). La sélection informatique des dossiers a été faite en utilisant le code N10 correspondant à la PNA dans la classification internationale des maladies (CIM 10).

Les critères de sélection étaient :

- Un âge compris entre 1 mois et 17 ans.
- Un diagnostic confirmé de PNA selon les critères de Kass [4].

Les critères de non-inclusion étaient :

- Un âge inférieur à un mois ou supérieur à 17 ans.
- Des données manquantes à l'ECBU (résultat inconnu ou ne permettant pas de conclure au diagnostic de PNA).
- Le refus de participation à l'étude.

Les critères diagnostiques de PNA comprenaient un ECBU positif selon les critères de Kass et validés par la société française de pédiatrie [4, 6]:

- Présence d'une leucocyturie $\geq 10^4$ /ml et d'une bactériurie $\geq 10^5$ UFC/ml et une culture ne retrouvant qu'un seul type de germe.

Nous avons défini deux groupes selon la présence de résistances bactériennes :

- **Le groupe 1** correspondait aux PNA à germes multisensibles.
- **Le groupe 2** correspondait aux PNA à germes avec au moins une résistance à un antibiotique.

II-B Variables étudiées

Les principales données recueillies à partir des dossiers informatisés étaient :

- L'âge et le sexe de l'enfant au moment de l'inclusion.
- Les antécédents
 - d'uropathie : un RVU, une dilatation des cavités pyélocalicielle, un méga-uretère, un syndrome de JPU, une anomalie de nombre ou de taille ou de structure rénale, une malformation génitale ;
 - de PNA et les bactéries incriminées ;
 - de colonisation à des BMR ;
 - d'hospitalisation au cours des 3 derniers mois ;
 - de voyage en zone d'endémie ;
 - d'antibiothérapie au cours des trois mois précédant la PNA.

- Les données de l'interrogatoire : la présence de fièvre $> 38,2^{\circ}\text{C}$ et sa durée, la présence de signes urinaires, de douleurs abdominales ou lombaires, d'une constipation, d'une altération de l'état général, de signes neurologiques, de troubles hémodynamiques ayant nécessité un remplissage vasculaire et de difficultés alimentaires.
- Les paramètres anthropométriques : Le poids (en kg et en déviation standard (DS)) et la taille (en cm et en DS) au moment de l'inclusion.
- Les données biologiques recueillies étaient : l'hémogramme, la CRP (en mg/L), la PCT en (en $\mu\text{g/l}$), la créatininémie (en $\mu\text{mol/l}$), la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz modifiée (en ml/min), les éventuelles hémocultures et ponction lombaire.
- Les données de l'analyse des urines : le mode de recueil, l'analyse de la BU, les résultats de l'ECBU et son antibiogramme.
- Nous avons également étudié la prise en charge de la PNA en colligeant les données :
 - des examens complémentaires tels que l'échographie rénale et vésicale, les éventuelles cystographie et scintigraphie rénale.
 - de l'hospitalisation ou de la prise en charge ambulatoire.
 - de la prise en charge thérapeutique avec l'antibiothérapie prescrite et sa durée.
- Lorsque cela était possible nous avons également recueilli les données sur l'évolution avec les examens complémentaires réalisés à distance de l'épisode : échographie rénale de contrôle, cystographie, scintigraphie rénale et récurrence de PNA.

L'acheminement et le traitement des urines au laboratoire de bactériologie du CHU respectaient un protocole établi par le service de bactériologie du CHU Amiens-Picardie. La

leucocyturie est rendue en urgence après analyse automatisée sur automate de fluorocytométrie en flux UF-4000 (Sysmex) et après l'ensemencement sur gélose GS (sang) et CPS (gélose chromogène pour la détection des principaux uro-pathogènes). A 24 heures de l'ensemencement, les bactéries sont dénombrées puis identifiées par spectrométrie de masse (sur MALDI TOF). L'antibiogramme est ensuite effectué de façon automatisée selon la méthode de diffusion en milieu liquide sur l'automate Vitek 2XL sur les colonies potentiellement uropathogènes. Certains antibiogrammes ont nécessité des tests complémentaires. Les résultats étaient interprétés selon les dernières recommandations de la SPILF, de la CA-SFM et des REMIC (référentiel en microbiologie médicale) avant d'être transmis aux cliniciens [26].

Pour pouvoir comparer nos résultats à d'autres études nous avons suivi la même méthodologie et convenu que le taux de résistance inclurait à la fois les résistances naturelles et acquises sans distinction (par exemple toutes les *Klebsiella spp.* présentent une résistance naturelle à l'ampicilline). Les profils de résistance doivent donc s'interpréter en fonction de chaque germe et de leur phénotype de résistance à l'état sauvage.

III- Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le caractère résistant à l'antibiogramme. Les différents antibiotiques testés étaient les suivants : ampicilline, amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, mécillinam, céfoxitine, céfixime, ceftazidime, ceftriaxone, amikacine, gentamicine, ofloxacine, fosfomycine, nitrofurantoïne, triméthoprime-sulfaméthoxazole. Le choix des antibiotiques testés pour chaque germe et la détermination de

la concentration minimale inhibitrice suivait les dernières recommandations de la CA-SFM en vigueur au moment de l'inclusion (c'est-à-dire les versions 2018 et 2019).

Les critères de gravité étaient :

- La présence d'uropathie sous-jacente et/ou d'antécédent d'IU ;
- La présence d'une altération de l'état général et/ou de troubles hémodynamiques ;
- Une CRP ≥ 10 mg/l et/ou la présence d'une insuffisance rénale définie par une clairance selon Schwartz ≤ 90 ml/min ;
- La présence d'une récurrence d'IU et/ou de cicatrice rénale.

IV- Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient décrites par la moyenne et l'écart-type, et les variables qualitatives par des proportions en pourcentage et des effectifs. La comparaison des groupes a été réalisée selon le test de chi-2. Le seuil de significativité statistique (erreur- α) correspondait à 5% (soit $p < 0,05$).

V- Considérations éthiques

Les patients et leurs parents étaient informés de l'utilisation potentielle de leurs données médicales par l'intermédiaire d'un encart systématiquement présent dans les courriers médicaux d'hospitalisation ou de consultation, invitant les patients ou leur famille à contacter le CHU en cas de refus de l'utilisation des données. Le recueil des données était anonymisé.

RESULTATS

I- Diagramme de flux

Durant l'année 2019, 108 épisodes de PNA ont été retenus dans notre étude (figure 5).

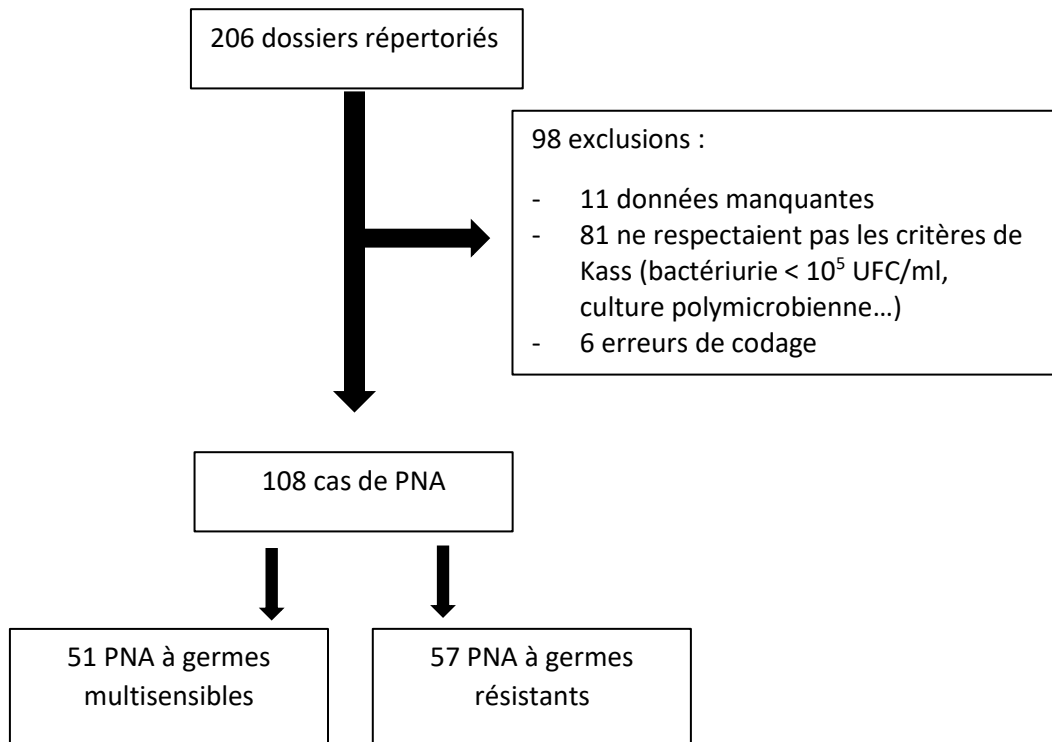


Figure 5 : Diagramme de flux des dossiers codés PNA en 2019 au CHU Amiens Picardie.

II- Caractéristiques générales de la population

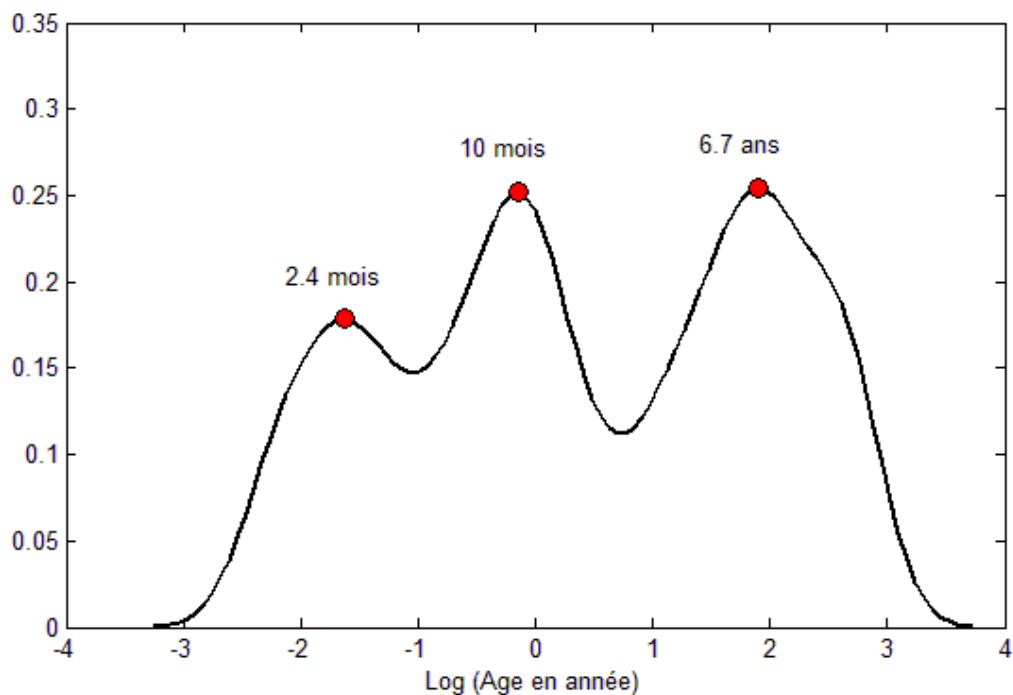
Les caractéristiques principales de notre population sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

Aucun patient n'était porteur de BMR.

Aucun paramètre n'était significativement différent entre les 2 groupes.

Le sex-ratio était de 0,6 pour les filles. L'âge moyen des patients au diagnostic était de $3,9 \pm 4,5$ ans. L'analyse de la répartition de l'âge montre trois pics (2,4 mois, 10 mois et 6,7 ans) qui se dégagent de la série étudiée (figure 6). Il ne semble pas y avoir de différence dans cette répartition en fonction des groupes. Les pics d'âge observés parmi le groupe des PNA à germes sensibles se situent à 2,5 mois, 11 mois et 4,6 ans et pour les PNA à germes résistants à 1,9 mois, 9 mois et 7,2 ans.

Figure 6 : Estimation de la répartition de l'âge exprimé en densité au diagnostic pour la population entière.



En abscisse : facteur de proportion de densité en logarithme ; en ordonnée : logarithme de l'âge en année

Tableau 1 : Caractéristiques de la population des PNA chez l'enfant dans les 2 groupes

	Nombre de PNA n = 108	PNA à germes multisensibles n = 51	PNA à germes résistants n = 57
Effectif total	100	47,2	52,8
Sexe :			
- Féminin	62	66,7	57,9
- Masculin	38	33,3	42,1
Age au diagnostic en années*	3,9 (4,5)	3,2 (4)	4,4 (5,1)
Prématurité < 37 SA :	9,6	7,5	11,6
Paramètres de naissance :			
- Eutrophe	93,9	92,3	95,4
- Hypotrophe	3,7	5,1	2,3
- Macrosome	2,44	2,6	2,3
Diagnostic anténatal :	7,4	5,9	8,8
- Dont hydronéphrose	4,7	3,9	5,4
Antécédent de PNA :	15,7	12,5	18,5
- 1 épisode	7,8	6,3	9,3
- 2 épisodes	4,9	4,2	5,7
- > 3 épisodes	2,9	2	3,7
Antécédent d'uropathie :	11,1	9,8	12,3
- RVU	2,8	3,9	1,6
- RVU grade 1-2	0	0	0
- RVU grade 3-4	0,9	2	0
- RVU grade 5	2,8	3,9	1,8
- Dilatation des CPC	5,6	5,9	5,4
- Méga-uretère	1,9	2	1,8
- Agénésie rénale	0,9	0	1,8
- Atrophie rénale	2,8	2	3,6
- Malformation génitale	3,7	2	5,4
Antécédent de chirurgie urologique	2,8	2	3,6
Antibioprophylaxie	1,9	0	3,6
Vessie neurologique	4,7	4	5,4
Enurésie (chez > 6 ans)	15,6	36,4	4,8
Lithiases	2,8	2	3,5
Hospitalisation récente	15,2	9,5	20

Paramètres exprimés en pourcentage ; * Paramètres exprimés par la moyenne (écart type) ; un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. CPC : cavités pyélocalicielles ; PNA : pyélonéphrite aiguë ; RVU : reflux vésico-urétéral ; SA : semaine d'aménorrhée.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les antécédents d'uropathie. Aucun enfant n'a présenté d'abcès rénal.

Tableau 2 : Données clinico-biologiques des PNA de l'enfant dans les 2 groupes

	Total des PNA n = 108	PNA germes sensibles n = 51	PNA germes résistants n = 57
Poids en kg*	16,1 (13,8)	13,6 (9,7)	18,3 (16,5)
en DS*	0,4	0,5	0,3
Taille en cm*	90,4 (32,7)	85,7 (27,3)	94,7 (36,6)
en DS *	0,3	0,5	0,1
Fièvre	91,4	87,8	94,6
Durée de la fièvre en jours*	2 (1,8)	2 (1,8)	2 (2,1)
SFU	21,7	25,5	18,2
Douleurs abdominales	26,4	24	28,6
Douleurs lombaires (n = 106)	16	10	21,4
Constipation	11,1	17,7	5,3
AEG	6,5	5,9	7
Troubles hémodynamiques**	3,7	3,9	3,5
Signes neurologiques†	6,5	3,9	8,8
Difficultés alimentaires	28,3	32,7	24,6
Leucocytose en éléments/mm³*	17135 (7562)	18275 (9101)	16147 (5826)
Neutrophilie en éléments/mm³*	10560 (5152)	10565 (5994)	10556 (4364)
CRP en mg/L*	87,5 (76,5)	79,5 (67,6)	94,3 (83,4)
Hémoculture positive	5,8	0	8,3
- Ecoli multisensible	2,9	0	4,2
- Ecoli BLSE	2,9	0	4,2
Méningite associée	0,9	0	1,8
Pyélite aiguë	8,5	6,8	10

Paramètres exprimés en pourcentage ; * Paramètres exprimés par la moyenne (écart type) ; **ayant nécessité un remplissage vasculaire à l'admission. †Confusion, convulsions. AEG : altération de l'état général ; CRP : Protéine C Réactive SFU : signes fonctionnels urinaires.

III- Bactéries responsables des PNA

L'identification de différentes bactéries est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Identification des bactéries responsables de PNA parmi les 108 épisodes :

Bactéries en causes	n	%
<i>E. coli</i>	90	83,3
<i>Proteus mirabilis</i>	8	7,4
<i>Klebsielle spp.</i>	7	6,5
- <i>Oxytoca</i>	3	2,8
- <i>Pneumoniae</i>	3	2,8
- <i>Variicola</i>	1	0,9
Entérocoque	1	0,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,9
<i>Aerococcus urinae</i> (CGP)	1	0,9

PNA : pyélonéphrite aiguë ; *E. coli* : *Escherichia coli*

IV- Profils de résistance bactérienne

L'antibiogramme représentant les résistances des différentes bactéries des PNA est détaillé en tableau 4.

Aucune résistance n'a été mise en évidence pour le céfoxitine et la fosfomycine.

Tableau 4 : Résistances aux antibiotiques des différentes bactéries responsables des PNA :

	<i>E. coli</i> n = 90	<i>Proteus mirabilis</i> n = 8	<i>Klebsiella spp.</i> n = 7	Entérocoque n = 1	Pyo n = 1	<i>Aerococcus urinae</i> n = 1
Ampicilline	42 (46,7)	1 (12,5)	7 (100)	1 (100)	0	0
Amoxicilline-Acide clavulanique	35 (38,9)	1 (12,5)	1 (14,3)	0	0	0
Ticarcilline	42 (46,7)	1 (12,5)	7 (100)	0	1 (100)	0
Pipéracilline-Tazobactam	2 (2,2)	0	0	0	0	0
Méicilline	7 (7,8)	0	0	0	0	0
Céfixime	2 (2,2)	0	0	0	0	0
Ceftazidime	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Ceftriaxone	2 (2,2)	0	0	0	0	0
Amikacine	1 (1,1)	0	0	0	0	0
Gentamicine	3 (3,3)	0	0	1 (100)	0	0
Ofloxacin	10 (11,1)	0	0	0	0	0
Nitrofurantoïne	1 (1,1)	2 (25)	0	0	0	0
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	15 (16,7)	0	1 (14,3)	0	0	0

Paramètres exprimés par n (%) ; BGN : Bacille Gram négatif ; *E. coli* : *Escherichia coli* ; Pyo : *Pseudomonas aeruginosa*.

Parmi les 90 cas de PNA à *E. coli*, 45 étaient à *E. coli* multisensibles (50%).

Il n'a pas été mis en évidence de bactérie productrice de céphalosporinase de haut niveau.

Parmi les 8 cas de PNA à *Proteus mirabilis*, 5 étaient multisensibles (62,5%)

Parmi les 7 cas de PNA à *Klebsiella spp.*, aucune n'était porteuse de céphalosporinase ou de BLSE.

Le tableau 5 résume les résistances aux bêta-lactamines.

Tableau 5 : Résistances aux bêta-lactamines en fonction des principales bactéries responsables de PNA parmi les 108 épisodes :

	Résistance aux bêtalactamines n = 51	Pénicillinase de bas niveau n = 7	Pénicillinase de haut niveau n = 39	TRI ou Oxacillinase n = 3	BLSE n = 2
<i>E. coli</i>	43 (84,3)	1 (14,3)	37 (95)	3 (100)	2 (100)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2)	0	1 (2,5)	0	0
<i>Klebsiella</i>	7 (13,7)	6 (85,7)	1 (2,5)	0	0
Autres germes	0	0	0	0	0

Paramètres exprimés par n (%) Autres germes : entérocoque, *Pseudomonas aeruginosa* et *Aerococcus urinae* ; BLSE : Bêtalactamases à spectre étendue ; PNA : pyélonéphrite aiguë ; TRI : inhibiteur des TEM.

Le tableau 6 montre les résistances croisées d'*E. coli* entre deux antibiotiques représentés par une matrice de corrélation.

Pour les autres bactéries, la matrice de corrélation des résistances aux antibiotiques n'a pas été réalisée de manière individuelle devant un effectif trop faible. Nous l'avons analysé en regroupant tous les germes sauf *E. coli*.

Les résultats significatifs sont les suivants : il existe une corrélation de 88% ($p < 0,001$) entre les résistances à l'ampicilline et au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Il existe une corrélation de 68% ($p < 0,01$) entre les résistances à l'amoxicilline-acide clavulanique et au triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Tableau 6 : Matrice de corrélation des résistances aux antibiotiques d' *E. coli* :

	Ampicilline	Amoxicilline- Acide clavulanique	Ticarcilline	Pipéracilline- Tazobactam	Mécillinam	Céfoxitine	Ceftazidime	Ceftriaxone	Amikacine	Gentamicine	Ofloxacine	Triméthoprim- Sulfaméthoxazole
Ampicilline	-											
Amoxicilline- Acide clavulanique	0,85***	-										
Ticarcilline	1***	0,85***	-									
Pipéracilline- Tazobactam	0,16	0,19	0,16	-								
Mécillinam	0,31**	0,36**	0,31*	0,56***	-							
Céfoxitine	0,16	0,19	0,16	-0,02	-0,04	-						
Ceftazidime	0,11	0,13	0,11	-0,02	-0,03	0,70***	-					
Ceftriaxone	0,16	0,19	0,16	-0,02	-0,04	1***	0,70***	-				
Amikacine	0,16	0,19	0,16	-0,02	0,24*	-0,02	-0,02	-0,03	-			
Gentamicine	0,2	0,23*	0,2	-0,03	0,18	-0,03	-0,02	-0,03	0,81***	-		
Ofloxacine	0,17	0,23*	0,17	0,19	0,03	0,43***	0,3**	0,42***	-0,05	-0,07	-	
Triméthoprim- Sulfaméthoxazole	0,42***	0,38***	0,42***	0,34*	0,09	0,33**	0,24*	0,34**	-0,07	-0,08	0,51***	-

* p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001.

V- Etude de la sévérité des PNA entre les deux groupes

L'analyse des objectifs secondaires de notre étude est résumée dans le tableau 7.

Aucun paramètre analysé n'était significativement différent entre les 2 groupes.

Tableau 7 : Comparaison des PNA à bactéries sensibles et à bactéries résistantes selon différents critères de gravité :

	Total des PNA n = 108	PNA germes sensibles n = 51	PNA germes résistants n = 57
Uropathie sous-jacente et/ou antécédent de PNA	47,1	57,1	40
AEG et/ou troubles hémodynamique*	7,4	5,9	8,8
CRP > 10 mg/ml et/ou IR	83,8	85,4	82,5
Evolution péjorative (cicatrices rénales et/ou récidive)	87,5	50	100

Paramètres exprimés en pourcentage ; * ayant nécessité un remplissage vasculaire à l'admission ; AEG : altération de l'état général ; IR : insuffisance rénale aigue définit par une clairance selon Schwartz ≤ 90 ml/min ; PNA : pyélonéphrite aiguë.

Huit enfants ont bénéficié d'une scintigraphie rénale après l'épisode de PNA. Quatre d'entre eux ont présenté des cicatrices rénales.

Dans 18 cas (27,7%) il y a notion d'une récidive de PNA.

DISCUSSION

I- Etude des résistances aux antibiotiques

Il s'agit de la première étude menée au CHU Amiens-Picardie évaluant le profil de résistance aux antibiotiques des bactéries retrouvées dans les PNA chez l'enfant. Cette problématique est capitale à évaluer car l'émergence de bactéries résistantes et multirésistantes en milieu de soins est particulièrement inquiétante dans le monde. Elle menace de voir ainsi diminuer le nombre de nouvelles molécules disponibles pour les patients si aucune mesure n'est prise. Le résultat le plus intéressant de notre étude est que notre centre a un niveau d'antibiorésistance comparable aux données nationales voire inférieur notamment pour les entérobactéries BLSE [20, 31–33].

Ces résultats se confirment même à niveau plus local si l'on compare nos résultats à ceux publiés récemment par un CHU de dimension équivalente (Caen) où l'antibiorésistance représentait 66,5% alors qu'elle était de 52,8% dans notre étude (26).

Comment expliquer ces résultats ? Possiblement une maîtrise locale de la prescription des antibiotiques chez l'enfant. Ainsi même si la pression infectieuse est importante durant les premières années de vie, un effort considérable des différentes instances scientifiques a permis de rationaliser la prescription des antibiotiques chez l'enfant. La publication de recommandations a permis de limiter la sélection des bactéries résistantes. Celles-ci sont mises à jour régulièrement [6]. Il y a également des campagnes d'informations tournées vers les professionnels de la santé mais aussi vers le grand public comme par exemple la campagne « les antibiotiques, c'est pas automatique ». Elle a été instaurée par la Sécurité Sociale au début des années 2000 avec une certaine efficacité dans le but de diminuer la consommation d'antibiotiques en France.

En France, le terme de bactérie multirésistante est apparu dans les années 1990 dans un guide rédigé par le comité technique de lutte contre les infections nosocomiales et à la demande du ministère de la santé [34]. Les BLSE font partie d'un programme de surveillance national. D'ailleurs en France, chaque établissement de soin comporte un centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN). Au CHU Amiens-Picardie, le CCLIN est l'instance officielle chargée de l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales. C'est une instance consultative, ses missions principales sont des missions de prévention et de surveillance (exemple : mise en place de protocoles d'hygiène). Toutes les spécialités médicales participent à cette lutte, le travail conjoint des équipes de soins, des prescripteurs, des médecins biologistes et des services d'hygiène est primordial [35].

De plus, les résultats détaillés de l'antibiogramme réalisés par le laboratoire de bactériologie permettent de guider le clinicien et d'éviter que des antibiotiques en relais de ceux prescrits de façon probabiliste dans la première phase du traitement de la PNA ne soient prescrits de manière inadaptée.

Nos résultats peuvent surprendre car la Somme est un département très agricole où l'élevage animal a une place importante sur le plan économique. La région des Hauts-de-France est par exemple la cinquième région de France pour l'élevage porcin [36]. Or la prescription vétérinaire intensive des antibiotiques a été incriminée dans l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques [37–39]. Nous nous attendions dans ce contexte à retrouver une prévalence des germes résistants plus importante que dans les régions où l'élevage animal est moins courant, ce qui n'a pas été le cas. Il a été retrouvé une incidence plus forte d'*E. coli* BLSE (6,7%) dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur alors que c'est une région où l'élevage est moins important [40, 41]. Il est probable que d'autres facteurs entrent en compte pour expliquer ces résultats, comme la notion de voyages récents dans des pays endémiques (pays du Moyen-Orient ou d'Asie etc...) qui est un facteur favorisant qui

n'a pas été retrouvé dans notre population d'étude. La prévalence et l'incidence de bactéries résistantes y sont plus importantes, du fait notamment d'un contrôle de la prescription des antibiotiques moins optimal.

Se pose également le problème du rôle de l'antibioprophylaxie dans l'émergence de bactéries résistantes. En effet, dans notre cohorte, 2,8% de nos patients souffraient d'un RVU. Or, jusqu'à peu il était d'usage de mettre assez facilement dans le RVU quel que soit le grade une antibioprophylaxie par céfaclor chez le jeune nourrisson, ou par triméthoprime-sulfaméthoxazole chez l'enfant plus âgé (la nitrofurantoïne étant contre-indiquée désormais chez l'enfant). Actuellement, l'indication de cette antibioprophylaxie est réservée aux RVU les plus sévères [6, 14, 16]. Cependant, dans certains centres, les habitudes de prescription perdurent. Ainsi, une antibioprophylaxie est plus facilement prescrite par certaines spécialités que d'autres.

II- Cas particulier de *E. coli*

De manière attendue, *E. coli* est de loin la bactérie la plus fréquemment retrouvée dans notre étude. Nos résultats confirment ainsi les données de la littérature. Le profil de résistance d'*E. coli* dans notre étude retrouvait un taux de résistance de 46,7% à l'ampicilline, 38% à l'amoxicilline-acide clavulanique et 16,7% au triméthoprime-sulfaméthoxazole contre respectivement 50%, 17% et 30% dans l'étude de Flammang et al. en 2014 [31]. Cet écart pourrait s'expliquer par des habitudes de prescription d'antibiotiques différentes selon les centres. Cependant, nos résultats se rapprochent de ceux rapportés au niveau national [11].

Les C3G sont les antibiotiques les plus utilisés chez l'enfant dans la phase initiale de traitement de la PNA du fait de leur large spectre et de leur vitesse de bactéricidie. Les C3G

sont épargnées avec un taux de résistance de 2,2% pour la ceftriaxone, comparable à celui publié par l’Afssaps en 2007 qui était de moins de 2%, mais très éloignés des résultats de l’étude iranienne et même israélienne [11].

Le profil de résistance aux antibiotiques d’*E. coli* retrouvé dans les études pédiatriques est récapitulé dans le tableau 8.

Tableau 8 : Revue des études sur le profil de résistance aux antibiotiques en pédiatrie d’*E. coli*.

Etudes	Années	Lieu	Effectif n	R AMP %	R AMC %	R C3G %	R GEN %	R TMP- SMX %
Notre étude	2019	Amiens	108	46,7	38	2,2	3,3	16,7
Flammang et al. [31]	2014	Caen	224	50	17	4,9	1,1	30
Afssaps [11]	2007	France	-	50	-	<2	-	20
Mortazavi- Tabatabaei et al.	1991- 2015	Iran	35118*	86	64	35	32	64
[42]								
Eremenko et al. [43]	2015- 2017	Israël	232	-	20,7	-	-	16,5

* : Méta-analyse ; R AMP : Résistance à l’ampicilline ; R AMC : Résistance à l’amoxicilline-acide clavulanique ; R C3G : Résistance à la ceftriaxone ; R GEN : Résistance à la gentamicine ; R TMP-SMX : Résistance au triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Les données de la littérature ont montré qu’une antibiothérapie prise au cours des trois mois précédant l’épisode de PNA était pourvoyeuse d’infection à germe résistant par pression de sélection. Or, la prescription de bêta-lactamines est importante dans la population pédiatrique du fait d’infections plus fréquentes, notamment de la sphère oropharyngée [31].

III- Cas particulier des BLSE

Notre étude a montré que le taux d'entérobactéries BLSE est de 1,9% soit un niveau inférieur à ceux des études récentes réalisées en France sur des populations pédiatriques (Tableau 9). Cela pourrait s'expliquer par différents facteurs :

- un effet centre avec un nombre de patients moins important et un faible pourcentage de patients présentant des facteurs de risque d'infection à entérobactéries BLSE ;
- une meilleure maîtrise de la prescription des bêta-lactamines (en milieu médical mais peut-être également en milieu vétérinaire).

Tableau 9 : Incidence de PNA à BLSE chez l'enfant en France

	Années de l'étude	Lieu	Effectif n	PNA à BLSE %
Notre étude	2019	Amiens	108	1,9
Flammang et al.[31]	2014	Caen	224	4,6
Jacmel et al. [20]	2012-2013	Paris	474	4,6
Bontemps et al. [32]	2010	Lille	393	2,2
Toubiana et al.[33]	2007-2012	Paris	3612	2,4 à 5,1

PNA : pyélonéphrite aiguë ; BLSE : Bêtalactamases à spectre étendu

IV- Limites de notre étude

Notre étude présente les limites propres à toute étude rétrospective.

Nous n'avons pas pu analyser certaines données nous semblant intéressantes du fait de données manquantes comme la prise d'une antibiothérapie récente, les voyages récents en zone d'endémie, qui ne sont quasiment pas renseignés dans le dossier médical alors que ce sont des éléments connus pour être des facteurs de risque d'infection à entérobactéries BLSE. Ainsi, nous n'avons pas pu étudier les facteurs de risque ou de gravité de manière précise.

Certains paramètres ont été calculés sur des effectifs plus réduits du fait de données manquantes

Nous avons dû exclure 98 dossiers de cette étude dont 81 ne correspondaient pas à un diagnostic de PNA selon les critères de Kass, validés par la Société Française de Pédiatrie [4, 6]. Cela indique que le diagnostic de PNA de l'enfant au CHU Amiens-Picardie est posé par excès et que le diagnostic initial n'est pas corrigé à 48 heures comme cela est recommandé. Ce fait aboutit à une prescription d'antibiotique inadaptée prolongée.

De plus, la méthode de recueil des urines, n'était que très rarement consignée dans le dossier de l'enfant et donc transmise au laboratoire. Malgré les recommandations en vigueur concernant la méthode de recueil des urines chez l'enfant, la pratique prédominante dans notre centre est celle par sac collecteur. Or ce mode de recueil peut également expliquer le nombre important d'ECBU polymicrobiens. On notera que l'équipe de Toubiana et al. avait exclu les prélèvements urinaires par sac collecteur [33].

Nos résultats ne sont pas extrapolables aux PNA prises en charge par la médecine de ville même si la majorité des PNA est traitée initialement à l'hôpital. Il serait intéressant d'analyser les antibiogrammes réalisés en ambulatoire et de les comparer à nos résultats.

V- Pistes d'amélioration afin de diminuer la prescription inappropriée d'antibiotiques dans les suspicions de PNA chez l'enfant et l'émergence de bactéries résistantes

Afin d'optimiser la prise en charge des enfants suspects de PNA et d'éviter la sélection de bactéries résistantes par une antibiothérapie inadaptée, il serait intéressant dans notre centre de :

- Former les équipes médicales et paramédicales au diagnostic de PNA en rappelant notamment les critères diagnostiques d'une PNA.
- Rappeler les critères de Kass qui, s'ils sont réunis, confirment le diagnostic d'IU.
- Inciter à récupérer la culture de l'ECBU à 48 heures du prélèvement pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'IU afin d'éviter de poursuivre inutilement un antibiotique susceptible de sélectionner des bactéries résistantes.
- Adapter l'antibiothérapie à l'antibiogramme de l'ECBU.
- Etablir des protocoles clairs de la PNA basés sur les recommandations.
- Evaluer ensuite leur application dans les différents services de pédiatrie.
- Rappeler qu'il faut une prescription raisonnée des antibiotiques dans les autres maladies infantiles notamment oropharyngées pour éviter de sélectionner des bactéries résistantes oropharyngées mais également dans d'autres sites notamment urinaires.
- Rappeler régulièrement les règles d'hygiène pour éviter la dissémination des bactéries résistantes à l'hôpital (lavage des mains, solution hydroalcoolique, dépistage...).

CONCLUSION

Notre étude montrait un profil de résistance bactérienne dans les PNA de l'enfant au CHU Amiens-Picardie en 2019 sensiblement identique aux données épidémiologiques françaises récentes. La sensibilité globale d'*E. coli* aux antibiotiques recommandés en traitement probabiliste des PNA était conservée. Le taux de PNA à entérobactéries BLSE restait modeste. Au regard de nos résultats, il n'y a pas d'indication à modifier l'antibiothérapie probabiliste dans notre centre. Une vigilance doit être portée sur le relais de cette antibiothérapie afin de limiter la sélection de bactéries résistantes, notamment concernant les bêta-lactamines. Un rappel des bonnes pratiques sur la prise en charge des PNA selon les dernières recommandations serait intéressant dans notre centre pour limiter les antibiothérapies prolongées inutiles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *European Urology*, 2015 ; 67 : 546-558.
- [2] Dubos F, Raymond J. Febrile urinary tract infection in infants : diagnostic strategy. *Archives De Pédiatrie : Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie*, 2012 ; 19 suppl 3 : S101-108
- [3] Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *New England Journal of Medicine*, 2011 ; 365 : 239-250.
- [4] Bourrillon A, Benoist G, Delacourt C, et al. *Livre de référence du collège de Pédiatrie*. Elsevier ; 2017.
- [5] Whiting P, Westwood M, Bojke L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children : a systematic review and economic model. *BMC pediatrics* 2005 ; 5 :4.
- [6] Cohen R, Raymond J, Faye A, et al. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. *Archives de Pédiatrie*, 2015 ; 22 : 665-671.
- [7] Roberts KB. Urinary tract infection : clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011 ; 128 : 595-610.
- [8] Powell HR, McCredie DA, Ritchie MA. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. *Archives of Disease in Childhood*, 1987 ; 62 : 138-140.
- [9] Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al. Febrile urinary tract infections in young children : recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatrica*, 2012 ; 101 : 451-457.
- [10] Cohen R, Gillet Y, Faye A. Synthèse de la prise en charge des infections urinaires de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 2012 ; 19 : 124-128.
- [11] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2007 ; 37 : 645-663.
- [12] Cohen R. R. *Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie*. Elsevier. 2016.
- [13] Launay E, Bingen E, Cohen R. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 2012 ; 19 : 109-116.
- [14] Grapin-Dagorno C., Dunand O., Bensman A. et al. Infections urinaires et reflux vésico-urétéral de l'enfant. *EMC-pédiatrie*, 2015.

- [15] Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology*, 2008 ; 85 : 11-19.
- [16] Demède D., Mouriquand P. Reflux vésico-urétérale. *Néphrologie pédiatrique*. 2011.
- [17] Morello W, La Scola C, Alberici I, et al. Acute pyelonephritis in children. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 2016 ; 31 : 1253-1265.
- [18] Cohen R., Raymond J., Gendrel D., et al. *E. Escherichia coli*, un pathogène sous les feux des projecteurs. *Archives de pédiatrie*, 2012 ; 19.
- [19] Lagree M, Bontemps S, Dessein R, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, national study of antimicrobial treatment for pediatric urinary tract infection. *Medecine Et Maladies Infectieuses*, 2018 ; 48 : 193-201.
- [20] Jacmel L, Timsit S, Ferroni A, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria caused less than 5% of urinary tract infections in a paediatric emergency centre. *Acta Paediatrica*, 2017 ; 106 : 142-147.
- [21] Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*, 2008 ; 8: 158-166.
- [22] Piroth L., Pulcini C., Rapp C. Antibiothérapie : principes généraux. In: *E. pilly, collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales*. 2014.
- [23] Rice L. Génétique de la résistance. *Antibiogramme*. 2011.
- [24] Plesiat P. Biochimie de la résistance. *Antibiogramme*. 2011.
- [25] Piroth L., Pulcini C., Rapp C. Infections à entérobactéries. *E. pilly, collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales*. 2014.
- [26] Société française de microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. 2020.
- [27] Bonnet R. Bêta-lactamines et entérobactéries. *Antibiogramme*. 2011.
- [28] Ambler RP, Baddiley J, Abraham EP. The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 1980 ; 289 : 321–331.
- [29] Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995 ; 39 : 1211-1233.
- [30] Madhi F, Jung C, Timsit S, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum bêta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PloS One*, 2018 ; 13.

- [31] Flammang A, Morello R, Vergnaud M, et al. Étude du profil des résistances bactériennes dans les pyélonéphrites de l'enfant en 2014. *Archives de Pédiatrie*, 2017 ; 24 : 215-224.
- [32] Bontemps S, Lagrée M, Dessein R, et al. Évaluation des pratiques de prise en charge des infections urinaires de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 2015 ; 22 : 24-31.
- [33] Toubiana J, Timsit S, Ferroni A, et al. Community-Onset Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Invasive Infections in Children in a University Hospital in France. *Medicine*, 2016 ; 95 : e3163.
- [34] Lepelletier D., Berthelot P., Fournier S., et al. E. Bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques : stratégies et enjeux. *EMC- Biologie médicale*, 2014.
- [35] Haute autorité de santé. Rapport de certification du CHU Amiens Picardie, septembre 2017.
- [36] Antoine P., Eblé S. L'agriculture en Picardie : prépondérante dans les communes peu denses, de proximité dans les territoires densément peuplés - Insee Analyses Picardie n°19. 2015.
- [37] Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2019 ; 125 : 462-466.
- [38] Andersson DI, Hughes D. Selection and Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Microbiology Spectrum*, 2017.
- [39] Poirel L, Madec J-Y, Lupo A, et al. Antimicrobial Resistance in Escherichia coli. *Microbiology Spectrum*, 2018.
- [40] Paulin O. *Infection urinaire à Escherichia coli BLSE : prévalence, facteurs de risque et prise en charge en ville dans l'arrondissement de Brignoles en 2018*. [thèse] Aix-Marseille université, 2019.
- [41] Martin D., Thibaut-Jovelin S., Fougnot S. et al. Prévalence régionale de la production de bêta-lactamase à spectre élargi et de la résistance aux antibiotiques au sein des souches d'Escherichia coli isolées d'infections urinaires en ville en 2013 en France. *Bull Epidemiol Hebd INVS* 2016.
- [42] Mortazavi-Tabatabaei SAR, Ghaderkhani J, Nazari A, et al. Pattern of Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections : A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Preventive Medicine*, 2019 ; 10.
- [43] Eremenko R, Barmatz S, Lumelsky N, et al. Urinary Tract Infection in Outpatient Children and Adolescents : Risk Analysis of Antimicrobial Resistance. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 2020 ; 22 : 236-240.

ANNEXES

Figure 1 : Facteurs responsables de faux positifs et faux négatifs des leucocytes et des nitrites de la BU [2]

	Leucocytes	Nitrites
Faux négatifs	<ul style="list-style-type: none"> - Glycosurie ou protéinurie importantes - Densité urinaire élevée - Certains antibiotiques : céfalotine, céfalexine, tétracyclines - Conditions contribuant à détruire les leucocytes : urines hypertoniques ou alcalines, urines gardées trop longtemps à +4° C - Patient neutropénique 	<ul style="list-style-type: none"> - Bactériurie faible, < 10⁵ cfu/ml (séjour des urines dans la vessie < 4 h, dilution des urines, faible densité, mictions répétées) - Régime restreint en nitrates, pH urinaire acide ou traitement diurétique - infection causée par des bactéries non productives de nitrites: <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, entérocoques, <i>Acinetobacter spp.</i> - Vitamine C - pH urinaire < 6 - Présence dans les urines de substances antibactériennes utilisées pour la toilette - Traitement antibiotique
Faux positifs	<ul style="list-style-type: none"> - Urines mal prélevées (leucorrhées) - Maladies fébriles systémiques, syndrome inflammatoire - Irritation vésico-urétrale liée à la présence d'un cathéter - Gastroentérite, appendicite - Glomérulonéphrite aiguë, néphrite interstitielle - Calculs rénaux - Candidose urinaire, infections par mycoplasme, chlamydia, mycobactéries - Chirurgie vésicale reconstructrice avec des tissus intestinaux - Exercice physique important 	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise collection des urines - Délai d'attente important entre le recueil et la technique - Germes du méat si prélèvement en début de jet - Mauvaise conservation des bandelettes urinaires - Traitement par dérivés nitrés ou apports élevés en nitrates (salaison)

RESUME

Introduction : L'émergence de bactéries multirésistantes en milieu hospitalier est particulièrement inquiétante dans le monde. En 2007, 50% des bactéries incriminées dans les infections urinaires (IU) en France étaient résistantes aux pénicillines A, 20% au triméthoprim-sulfaméthoxazole et moins de 2% aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE) représentaient moins de 5% des germes isolés dans les pyélonéphrites aiguës (PNA) de l'enfant en France mais l'incidence semble être en augmentation.

Objectifs : analyser les profils de résistance des bactéries impliquées dans les PNA de l'enfant au CHU Amiens Picardie puis déterminer si les PNA à bactéries résistantes étaient plus sévères que celles à bactéries sensibles.

Matériel et méthodes : nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique incluant tous les enfants âgés de 1 mois à 17 ans ayant fait une PNA en 2019 et pris en charge au CHU Amiens Picardie en consultant la base de données locale DXCARE®. Chaque épisode infectieux étiqueté PNA devait respecter les critères de Kass à l'analyse microbiologique des urines.

Résultats : au total 206 PNA ont été colligés. Ont été exclus 98 PNA (critères de Kass non respectés, bactéries multiples...). 108 épisodes de PNA ont été inclus. L'âge moyen au diagnostic était de 3,9±4,7 ans et le sex-ratio M/F 0,6. Seize patients présentaient au moins un antécédent de PNA et 12 d'uropathie. 47,2% des bactéries étaient multi-sensibles et 52,8% présentaient une résistance à au moins un antibiotique. *E.coli* représentait 83,3% des bactéries incriminées (50% étaient multi-sensibles, 46,7% résistant à l'ampicilline, 38,9% à l'amoxicilline - acide clavulanique, 16,7% au triméthoprim-sulfaméthoxazole et 2,2% au céfixime). Les BLSE représentaient 2,2% des bactéries. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant leurs principales caractéristiques et au niveau de la gravité des infections.

Discussion et conclusion : notre niveau d'antibiorésistance était comparable aux résultats nationaux. Il n'y a pas d'indication à modifier notre antibiothérapie intraveineuse probabiliste dans notre centre. Cependant une vigilance doit être portée lors du relai oral en récupérant les résultats bactériologiques et l'antibiogramme afin de ne pas traiter de manière inadaptée les patients.

Mots clés : pyélonéphrite aiguë ; *E. coli* ; antibiogramme ; phénotype de résistance bactérienne ; entérobactéries productrices de bêta-lactamase