



HAL
open science

Bon usage des carbapénèmes en pédiatrie : évaluation des pratiques professionnelles

Clara Cebron

► **To cite this version:**

Clara Cebron. Bon usage des carbapénèmes en pédiatrie : évaluation des pratiques professionnelles. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03403719

HAL Id: dumas-03403719

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03403719v1>

Submitted on 26 Oct 2021

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

BON USAGE DES CARBAPÉNÈMES EN PÉDIATRIE : ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : PÉDIATRIE

Par Mme Clara CEBRON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 18/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Prof. Thierry DEBILLON

Membres :

Mme le Dr. Marie MARTINOD (directrice de thèse)

Mme le Dr. Sandrine BOISSET

Mme le Dr. Julie ARATA-BARDET

Mme de Dr. Elodie GAUTIER

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

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Sommaire

Remerciements	8
Introduction	9
I. Contexte de l'étude	11
1. Les carbapénèmes, données microbiologiques	11
1.1. Spectre d'action	11
1.2. La résistance bactérienne	12
1.2.1. Généralités	12
1.2.4. Autres mécanismes de résistance	16
2. Epidémiologie de la résistance	16
2.1. Moyens de surveillance de l'épidémiologie	16
2.2. Epidémiologie actuelle.....	18
2.2.2. A l'échelle européenne et nationale	18
2.2.3. A l'échelle locale	19
3. La consommation des antibiotiques	21
3.1. Moyen de surveillance de la consommation des antibiotiques	21
3.2. Consommation actuelle d'antibiotiques.....	22
4. Place des carbapénèmes dans l'arsenal thérapeutique	23
4.1. Données pharmacologiques	23
4.1.1. Pharmacodynamie	23
4.1.2. Pharmacocinétique.....	24
4.2. Indications et effets indésirables	24
II. Présentation de l'étude	26
a. Introduction	27
b. Methods.....	28
i. Study protocol	28
ii. Study population	28
iii. Data collection.....	28
iv. Definitions	29
v. Primary endpoint and secondary endpoint	30
d. Results	31
e. Discussion	35
f. Conclusion.....	38

III. Les prescriptions de carbapénèmes non appropriées et leurs alternatives	39
1. Prescriptions de carbapénèmes non appropriées	39
2. Alternative aux carbapénèmes.....	42
IV. Les moyens possibles pour optimiser la prescription de carbapénèmes au CHUGA en pédiatrie.....	43
1. Les staffs infectieux	43
2. Validation systématique par un infectiologue	44
3. Logiciel de surveillance de consommation des CBP	44
4. Les campagnes de sensibilisation.....	45
5. Faire la promotion des alternatives	45
6. Optimisation des analyses bactériologiques.....	47
Conclusion de la thèse.....	49
Annexes	50
Abréviations	60
Bibliographie.....	61
Serment d’Hippocrate	66
Abstract	67
Résumé.....	69

Remerciements

Au Professeur Debillon, merci de me faire l'honneur d'être le président de mon jury de thèse et de juger mon travail.

A ma directrice de thèse, Marie Martinod, merci de m'avoir accompagnée et beaucoup encouragée tout le long de cette thèse. Merci pour tout l'investissement donné dans ce travail pendant ces deux dernières années.

Au Dr Arata-Bardet, merci d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membre de ce jury et de juger mon travail. Merci également pour tout ce que j'ai pu apprendre lors de mon stage en réanimation pédiatrique notamment. Merci pour l'aide apportée dans ce travail.

Au Dr Gautier et au Dr Boisset, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de juger mon travail.

Au Dr Percheron et au Dr Smiljkovic, merci d'avoir participé et d'avoir rendu ce projet possible. Merci pour tout le temps donné à cette étude.

Au Dr Mortamet, merci de nous avoir apporté son aide plusieurs fois dans l'élaboration et l'écriture de ce travail. Merci de nous avoir donné l'occasion de présenter cette étude au congrès de la SRLF.

Au Dr Caspar, merci pour de nous avoir conseillées à plusieurs reprises.

Merci à mes parents d'avoir supporté les longues heures de recueil de données et l'épuisement que cela pouvait susciter. Merci de m'avoir soutenue.

Merci à mes colocataires de m'avoir détendue et de m'avoir fait rire avant, pendant et après l'écriture de ma thèse.

Merci à Baptiste, mon mari, de m'avoir encouragée et de m'avoir beaucoup soutenue tout au long de ce travail.

Introduction

L'incidence des infections à bacilles gram négatifs résistants aux céphalosporines de 3^e génération (C3G), a augmenté régulièrement en France jusqu'en 2016 avant de diminuer légèrement à partir de 2017 (1,2).

Dans ce contexte, la consommation des carbapénèmes, traitement de référence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), a progressé en France entre 2012 et 2015 avant de décroître récemment (3).

Cependant, on constate une augmentation de la sélection d'entérobactéries productrices de carbapénèmases et une augmentation de la résistance des bacilles gram négatifs (BGN) non fermentants (*Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) également résistants aux carbapénèmes en Europe (4). Or, l'arsenal thérapeutique est extrêmement restreint pour traiter ce type de bactéries (5). Le bon usage des carbapénèmes est essentiel pour limiter l'émergence de cette résistance.

Des alternatives aux carbapénèmes existent pour le traitement des infections à BGN résistants aux C3G, notamment les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE). Elles doivent être privilégiées quand la situation clinique le permet. A noter que les carbapénèmes sont inclus dans la liste d'antibiotiques d'importance critique de l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Parallèlement à l'augmentation de la consommation des carbapénèmes chez les adultes, les enfants bénéficient de plus en plus des carbapénèmes (6). Les enfants sont également porteurs de BLSE, notamment les enfants atteints de maladie chronique. En France, entre 2010 and 2015, le taux de portage rectal d'entérobactéries productrices de BLSE est passé de 4.8% à 10.2% chez les enfants âgés de plus de 6 mois et de moins de 2 ans (6).

La plupart des études portant sur les carbapénèmes ne s'intéressent qu'aux adultes ou ne présentent qu'une très petite population pédiatrique. Nous avons voulu évaluer dans quelles mesures il était possible d'optimiser la prescription des carbapénèmes en pédiatrie.

Nous nous intéresserons d'abord aux carbapénèmes, à l'enjeu de leur prescription et à leur usage habituel avant de présenter notre étude.

I. Contexte de l'étude

1. Les carbapénèmes, données microbiologiques

Les carbapénèmes (CBPs), sont des antibiotiques de la famille des β -lactamines. L'imipénème, le méropénème, l'ertapénème et le doripénème sont des carbapénèmes. Le spectre anti-bactérien des carbapénèmes est large, c'est pratiquement le même pour toutes les molécules. Les carbapénèmes sont actifs contre la plupart des bactéries anaérobies, à l'exception de *Bacteroides fragilis* et de *Clostridium difficile*. Les CBPs ne sont peu ou pas actifs sur les bactéries intracellulaires (7).

1.1. Spectre d'action

Bactéries à Gram négatif

Les entérobactéries sont très sensibles aux carbapénèmes, y compris les souches BLSE ou celles du groupe III. Les CBPs pénètrent dans l'espace périplasmique via les porines puis comme les autres β -lactamines, les carbapénèmes exercent leur activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP). Par contre, les carbapénèmes n'échappent pas à l'hydrolyse induite par les metallo- β -lactamases de *Stenotrophomonas maltophilia*. L'ertapénème n'est pas actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Bactéries à Gram positif

Les carbapénèmes sont actifs sur les bactéries à Gram positif, sauf sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et *Enterococcus faecium*. La plupart des souches d'*Enterococcus faecalis* sont sensibles à l'imipénème et au méropénème, mais résistent à l'ertapénème. Cependant, le méropénème est moins actif que l'imipénème contre *E. faecalis*.

L'ertapénème est inactif sur l'ensemble des Entérocoques.

1.2. La résistance bactérienne

1.2.1. Généralités

La résistance bactérienne peut être inhérente à la bactérie ou acquise après une pression de sélection due à l'utilisation des antibiotiques.

Il existe 3 grands mécanismes de résistance aux antibiotiques : la modification de la cible visée par les antibiotiques, la difficulté de pénétration de l'antibiotique dans la bactérie et la production d'enzymes par la bactérie permettant de neutraliser l'antibiotique. La diffusion des résistances peut suivre différentes modalités. La bactérie résistante peut se reproduire et ainsi créer de multiples clones résistants. Des gènes de résistance peuvent également diffuser entre les bactéries grâce à différents types d'unités d'ADN mobiles telles que les plasmides, les intégrons et les transposons.

1.2.2. Les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE)

Les β -lactamases sont des enzymes bactériennes qui hydrolysent le cycle β -lactame des antibiotiques, les rendant inefficaces. Les bêta-lactamases à spectre élargi sont capables d'hydrolyser les pénicillines, céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération (C1G, C2G, C3G et C4G) et l'aztréonam. Elles n'hydrolysent pas les carbapénèmes et sont inhibées in vitro par les inhibiteurs des β -lactamases (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam) (8). L'apparition de ces enzymes dans les bactéries Gram négatif et leur dissémination coïncident avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre tels que les céphalosporines et les quinolones.

Ces enzymes, au nombre de plusieurs centaines actuellement, sont regroupées en quatre classes. La classe A est la plus représentée avec les familles d'enzymes TEM, SHV, CTX-M et d'autres familles moins répandues. La classe C correspond aux céphalosporinases AmpC dont le nombre de représentants est en forte augmentation. Les classes B (métaallo- β -lactamases) et D (oxacillinases) sont peu répandues chez les entérobactéries mais sont redoutables puisqu'elles hydrolysent les carbapénèmes.

Les enzymes TEM et les enzymes SHV

Les premières β -lactamases étaient des pénicillinases à spectre étroit : TEM-1/2, SHV-1. Elles ont été initialement décrites chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Comme elles étaient codées par des plasmides, elles ont très vite diffusé parmi d'autres espèces. La majorité des BLSE sont dérivées de mutations ponctuelles dans la séquence génétique codant pour le site actif des β -lactamases TEM-1 et SHV-1.

Les mutations responsables de l'élargissement de spectre ont généralement lieu au niveau de «hot spots» de la protéine (9). Ces mutations rendent l'enzyme capable d'hydrolyser les C3G, mais elles peuvent aussi la rendre plus vulnérable à l'action des inhibiteurs (acide clavulanique). Cependant, d'autres mutations peuvent conférer la résistance aux inhibiteurs. Les enzymes permettant d'hydrolyser à la fois les C3G et les inhibiteurs sont de plus en plus fréquentes.

Après TEM, le type SHV constitue celui comportant le plus grand nombre d'enzymes BLSE. Comme dans le cas des enzymes de type TEM, les enzymes de type SHV dérivent par mutations ponctuelles de l'enzyme originale SHV-1.

Les enzymes CTX-M

Au niveau structural, les CTX-M ne sont pas proches des β -lactamases de type TEM ou SHV. Il semble qu'elles dérivent des céphalosporinases chromosomiques de certaines bactéries

du genre *Kluyvera*. Ces BLSE ont été retrouvées majoritairement chez *Escherichia coli* et *Salmonella enterica*. Leur émergence parmi d'autres espèces et genres d'entérobactéries est rapide.

Les enzymes OXA et GES

Les BLSE de type GES sont rapportées chez les BGN, notamment *P. aeruginosa*, *E. coli* et *K. pneumoniae*. Par une unique mutation, GES-2 est le premier exemple de BLSE avec un élargissement du spectre d'activité aux carbapénèmes. Depuis, plusieurs autres dérivés ont été décrits.

Les β -lactamases de type OXA donnent une résistance à l'ampicilline et à la céfalotine, elles sont caractérisées par une forte activité hydrolytique des pénicillines M. La plupart des β -lactamases de type OXA n'hydrolysent pas de façon significative les C3G/C4G. Un élargissement du spectre a dû avoir lieu avec une mutation ponctuelle. Les β -lactamases de type OXA représentent une famille phylogénétiquement très hétérogène. Leurs activités enzymatiques sont très variables. Les BLSE de type OXA sont principalement retrouvées chez *P. aeruginosa*, mais elles ont aussi été détectées chez d'autres BGN dont les entérobactéries (*Escherichia coli*, ...)

1.2.3. Les carbapénèmases

Les carbapénèmases sont regroupées en 3 classes A, B et D. Les plus importantes, cliniquement, sont actuellement les bêta-lactamases de type KPC, IMP/VIM et OXA-48. Les bêta-lactamases de classe A ont une activité qui est totalement ou partiellement inhibée in vitro par l'acide clavulanique et le tazobactam alors que les autres types de β -lactamases ne sont pas inhibés par ces inhibiteurs classiques de bêta-lactamases.

Carbapénèmases de classe A

Les carbapénèmases de classe A comprennent de nombreux membres dont KPC, IMI et GES. Ce sont des pénicillinases et leurs gènes sont chromosomiques ou plasmidiques (8). Les enzymes de type GES sont initialement des BLSE dont seuls quelques variants touchent les CBP. Celles-ci hydrolysent les carbapénèmes relativement faiblement. Dans la plupart des souches cliniques, une modification de perméabilité de la membrane externe lui est associée, expliquant que de hauts niveaux de résistance aux carbapénèmes soient observés.

Les carbapénèmases de type KPC (KPC-2 à KPC-8) sont les plus menaçantes des carbapénèmases de classe A. Elles sont les plus fréquentes chez *Klebsiella pneumoniae*. Les souches qui produisent KPC expriment le plus souvent également d'autres bêta-lactamases dont de nombreux types d'ESBL (TEM, SHV, CTX-M)(10). Les souches KPC apparaissent donc le plus souvent multirésistantes aux bêta-lactamines.

Carbapénèmases de classe B

Les carbapénèmases de classe B correspondent aux métallobêta-lactamases de type VIM, IMP et NDM. Elles présentent un niveau variable de résistance aux carbapénèmes. Elles avaient été initialement identifiées chez *P. aeruginosa*, *E. cloacae* et *K. pneumoniae* comme des enzymes chromosomiques mais les métallobêta-lactamases plasmidiques sont de plus en plus fréquentes (VIM, IMP, GIM, SIM, SPM ou NDM) (8).

Carbapénèmases de classe D

Les carbapénèmases de classe D correspondent essentiellement aux enzymes de type oxacillinases (OXA-48, OXA-163, OXA-181). Ce sont des pénicillinases plasmidiques dont le spectre s'est étendu aux CBP. Retrouvées principalement chez *Acinetobacter spp.* La diffusion de ce gène de carbapénémase est déjà effective dans des entérobactéries variées (*K.*

pneumoniae, *E. coli*, *Salmonella*, etc.). En l'absence d'autres mécanismes de résistance, elles n'entraînent qu'une légère diminution de la sensibilité aux CBP (8).

1.2.4. Autres mécanismes de résistance

Chez *P. aeruginosa*, plusieurs mécanismes contribuent à la résistance aux carbapénèmes. Pour produire une véritable résistance, il faut d'une part la perte de la porine OprD, la voie préférentielle de pénétration des carbapénèmes et d'autre part la production de céphalosporinase AmpC. Mais pour être résistant au méropénème et au doripénème, il faut également la surexpression des mécanismes d'efflux.

2. Epidémiologie de la résistance

2.1. Moyens de surveillance de l'épidémiologie

Il a été mis en place des réseaux très actifs qui fournissent des résultats précis chaque année depuis 20 ans.

Le Centre européen de prévention et contrôle des maladies, en anglais : European Centre for Disease Prevention and Control, est une agence de l'Union européenne établie en 2005, dont la mission est le renforcement des défenses de l'Europe contre les maladies infectieuses. EARS-Net, autrement connu sous le nom de Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, est une base de données centrale et complète pour l'Union européenne qui se concentre sur sept agents pathogènes bactériens différents : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

L'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques a pour principale mission de rassembler les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, les analyser, et les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers.

Les réseaux MEdQual et OSCAR sont des réseaux de laboratoires d'analyses médicales qui surveillent l'épidémiologie des souches bactériennes en ville. Le réseau REUSSIR, Réseau Epidémiologique des Utilisateurs du Système SIR et le Col-BVH collège de Bactériologie de Virologie et d'Hygiène des hôpitaux permet d'apprécier l'épidémiologie des souches de l'hôpital.

La mission nationale SPARES (Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé) décrit également les BMR (bactéries multi-résistantes) / BHRe (bactéries hautement résistantes émergentes) d'intérêt. L'incidence des SARM (*Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline), des BLSE, des BHRe et pourcentage de résistance au sein de l'espèce pour SARM et les principales EBLSE) et leur évolution dans le temps sont étudiées. La mission observe aussi l'évolution de certaines résistances en lien avec l'utilisation d'antibiotiques et elle recueille des indicateurs sur les pratiques de prévention de la transmission croisée.

Au CHUGA (Centre hospitalier universitaire Grenoble-Alpes), le laboratoire de bactériologie surveille l'évolution des résistances de toutes les souches reçues selon les services. Un rapport annuel est communiqué à tous les praticiens de l'hôpital. La collaboration étroite entre bactériologiste et praticiens est essentielle pour limiter l'émergence de résistances.

2.2. Epidémiologie actuelle

Les BLSE sont principalement produites par *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Nous nous intéresserons donc particulièrement à ces deux bactéries.

2.2.1. A l'échelle internationale

Les BLSE sont surtout retrouvées dans les pays du Sud : en Afrique, au Moyen-Orient, en Inde, en Chine, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud. Un des relevés des maladies transmissibles au Canada montre le risque de se coloniser en voyageant dans ces pays (annexe 1). Dans les zones d'endémies sus-citées, 200 à 600 voyageurs sur 1000 seront colonisés avec une entérobactérie productrice de BLSE au retour du voyage. En Inde et en Asie du Sud-Est, 4 voyageurs sur 1000 reviendront colonisés avec une entérobactérie productrice de carbapénèmases.

Les carbapénémases comme NDM, KPC et OXA-48 ne sont pas présentes dans tous les pays. D'importants réservoirs ont été identifiés: le sous-continent indien pour NDM, les Etats-Unis, Israël, la Grèce et l'Italie pour KPC, et la Turquie et l'Afrique du Nord pour OXA-48 (voir annexe 2).

2.2.2. A l'échelle européenne et nationale

Le rapport de l'ECDC de 2019 donne les résultats suivants.

Les BLSE

On trouve une augmentation majeure des BLSE entre 2006 et 2016 puis une diminution à partir de 2017. Concernant l'*Escherichia coli*, entre 2015 et 2019, la résistance aux C3G a significativement augmenté : 15,1 % en 2019 contre 14,6 % en 2015 en Europe. Seulement

9,6% des *E.coli* sont résistants aux C3G en France, alors que le taux s'élève jusqu'à 28,7% en Italie (voir annexe 3). Pour ce qui est du *Klebsiella pneumoniae*, la résistance aux C3G est stable entre 2015 et 2019, à des taux très élevés (31%). En Europe, 31,7% des souches étaient résistants aux C3G, en Grèce 70,7% et en France 30,8% (voir annexe 4). Concernant le *P.aeruginosa*, on observe plutôt une tendance à l'augmentation de la sensibilité aux antibiotiques entre 2010 et 2019.

Résistance aux carbapénèmes

La résistance de l'*Escherichia coli* aux carbapénèmes reste basse en Europe. Elle ne représente que moins de 0,1% en France. Par contre, la résistance du *Klebsiella pneumoniae* aux carbapénèmes augmente significativement en Europe: 6,8% en 2015 contre 7,9% en 2019 (voir annexe 5). La résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes a diminué de 19,4% en 2015 à 17,2% en 2018 (voir annexe 6).

En milieu communautaire, on observe une certaine stabilité dans l'évolution de la résistance d'*E. coli* aux antibiotiques de 2012 à 2017 d'après les réseaux MEdQual et OSCAR. 4% des souches d'*E.coli* sont résistantes aux C3G. 0,1% des souches sont résistantes à l'ertapénème.

2.2.3. A l'échelle locale

Au CHUGA (centre hospitalo-universitaire Grenoble-Alpes), d'après le rapport annuel de 2019, 38 bactéries à BLSE ont été retrouvées en pédiatrie chez des enfants qui avaient des signes cliniques. En 2014, il n'avait été retrouvé que 28 bactéries à BLSE. Le nombre de souches BLSE a été maximal en 2017, puis ce nombre a diminué progressivement par la suite. L'arrêt des dépistages de portage à BLSE à partir de 2017 explique cette chute brutale initiale.

Figure 1. Nombre de souches d'Entérobactéries BLSE chez des patients sous antibiothérapie à l'hôpital de Grenoble : 2002 - 2019

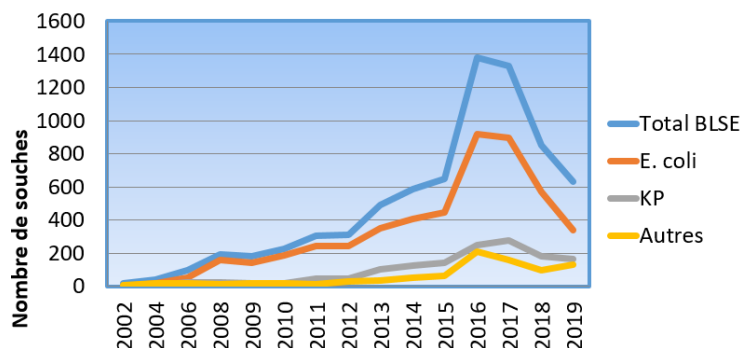
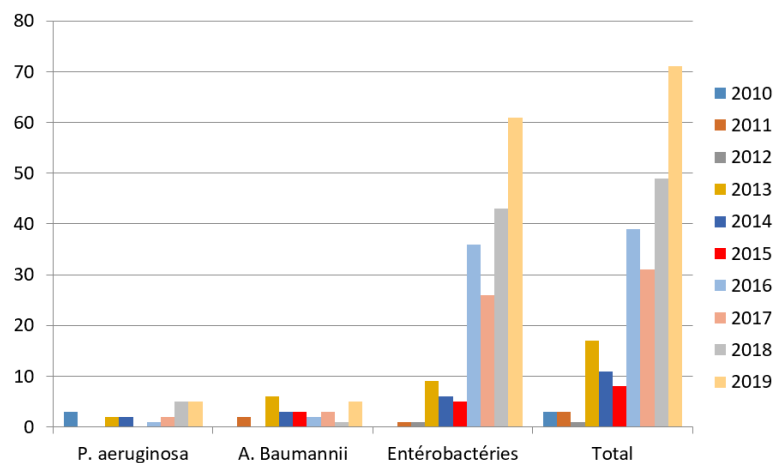


Tableau 1. Proportion de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistante (R/I) au CHUGA (Centre hospitalo-universitaire Grenoble-Alpes)

	2010	2014	2019
Pipéracilline-tazobactam	14.7%	19.9%	20.8%
Ceftazidime	13.3%	16.4%	19.9%
Céfépime	21.1%	14.9%	19.8%
Imipénème	26%	33.2%	22%

Concernant *Pseudomonas aeruginosa*, on observe une augmentation de la résistance à la pipéracilline-tazobactam ou à la ceftazidime. Par contre, la proportion de souches résistantes au céfépime ou à l'imipénème est stable, voire diminuée.

Figure 2. Nombre d'espèces bactériennes produisant des carbapénèmases à l'hôpital de Grenoble : 2010-2019



En 2019, 71 espèces bactériennes produisant des carbapénèmases ont été identifiées à l'hôpital de Grenoble: 35% étaient des *E.coli*, 31% étaient des *K.pneumoniae*. En 2010, moins de 5 espèces avaient été identifiées. L'augmentation de la résistance aux carbapénèmases a été spectaculaire.

3. La consommation des antibiotiques

3.1. Moyen de surveillance de la consommation des antibiotiques

Santé publique France finance la mission nationale SPARES (Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé). Celle-ci a pour but principal de décrire la consommation des antibiotiques (quantité en nombre

de DDJ/1000 JH avec DDJ voulant dire dose définie journalière et JH journée d'hospitalisation).

Par ailleurs, les pharmacies hospitalières surveillent et contrôlent toutes les prescriptions de carbapénèmes avec des registres nominatifs. ConsoRes est un outil informatique également utilisé permettant le suivi des données de consommation d'antibiotiques. Ce qui permet de faire des études rétrospectives sur l'usage des carbapénèmes facilement.

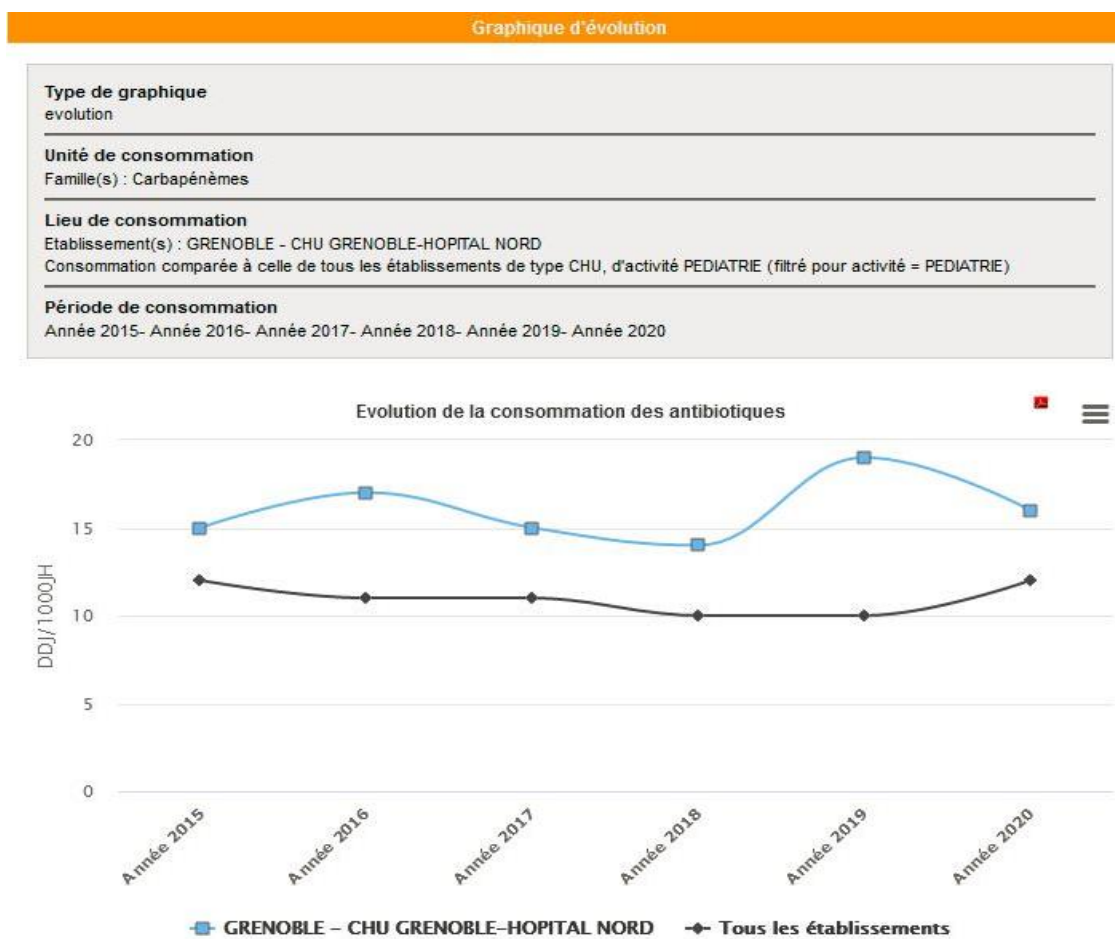
3.2. Consommation actuelle d'antibiotiques

Les consommations globales d'antibiotiques sont plus faibles chaque année depuis quatre ans (-9,6% entre 2015 et 2019) dans les établissements français participants à l'enquête SPARES (11).

Sur la période 2012-2019, la consommation de certains antibiotiques ou familles d'antibiotiques a diminué : fluoroquinolones, glycopeptides et association amoxicilline/acide clavulanique notamment, alors que la consommation d'autres antibiotiques a progressé : association pipéracilline-tazobactam, céphalosporines de 3^e génération, carbapénèmes, linézolide et daptomycine (voir annexe 6). Entre 2012 et 2019, la prescription de carbapénèmes a augmenté de 9,5% (11).

En ce qui concerne Grenoble et Voiron, la consommation des carbapénèmes dans les services de pédiatrie est relativement stable mais est supérieure à la moyenne des autres CHU. On note une étonnante augmentation durant l'année 2019 avant un retour à la normale en 2020.

Figure 3. Consommation de carbapénèmes en pédiatrie à Grenoble (données ConsoRes)



4. Place des carbapénèmes dans l'arsenal thérapeutique

4.1. Données pharmacologiques

4.1.1. Pharmacodynamie

Les CBP possèdent une activité bactéricide temps dépendante. Il est nécessaire d'administrer 3 doses par jour lors d'un traitement. De plus, la bactéricidie est plus rapide qu'avec toutes les autres β -lactamines (12). Ils ont un faible effet inoculum c'est-à-dire qu'il

n'y a pas de diminution de leur activité lorsque l'inoculum bactérien est important. Ils sont donc utilisables même en présence d'une forte concentration bactérienne.

4.1.2. Pharmacocinétique

Tableau 1. Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes (13)

Propriétés	imipénème	méropénème	ertapénème
Demi-vie plasmatique (t1/2 en h)	1h	1h	4h
Volume de distribution (Vd en L/kg)	0.23-0.31	0.23-0.35	8.2
% d'excrétion rénale inchangée	60-70%	70%	44%
% de liaison aux protéines plasmatiques	20%	2%	92%

4.2. Indications et effets indésirables

Les indications en pédiatrie sont détaillées dans l'annexe 6 selon les recommandations internationales, nationales et locales.

Les protocoles du CHU de Grenoble sont écrits par les praticiens et sont validés par la suite par une commission médicale avant d'être diffusés à tous les soignants.

A l'échelle régionale, les procédures du RENA (Réseau Nord Alpin des Urgences) sont rédigées par le bureau de chaque filière. Elles adaptent aux spécificités locales les guidelines nationaux et internationaux. Toutes les procédures sont validées par la Commission Scientifique et sont revues annuellement pour être adaptées aux mises à jour des sociétés savantes.

Afin de limiter l'émergence de résistance, la durée de traitement doit donc être la plus courte possible. En effet, les indications justifiant un traitement prolongé de plus de sept à dix jours sont rares.

Comme pour toutes les bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité peuvent être observées.

II. Présentation de l'étude

Dans la perspective d'une éventuelle publication, nous avons choisi de rédiger la partie suivante en anglais

Carbapenems in pediatrics: compliance with guidelines

Authors: CEBRON Clara¹, Dr ARATA-BARDET Julie², Dr SMILJKOVIC Mina³, Dr

PERCHERON Lucas⁴, Dr CASPAR Yvan⁵, Dr MORTAMET Guillaume⁶, Dr MARTINOD

Marie⁷

¹. Pediatric Unit, CHU Grenoble-Alpes, La Tronche, France

². Infectious diseases specialist, Grenoble-Alpes University Hospital, La Tronche, France

³. Infectious diseases specialist, Grenoble-Alpes University Hospital, La Tronche, France

⁴. Infectious diseases specialist, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

⁵. Bacteriology-virology-hygiene laboratory, Institute of Cellular Biology and Pathology, Grenoble-Alpes University Hospital, La Tronche, France

⁶. Pediatric Intensive Care Unit, Grenoble-Alpes University Hospital, La Tronche, France

⁷. Pediatric Intensive Care Unit, Grenoble-Alpes University Hospital, La Tronche, France

Corresponding author:

CEBRON Clara

Pediatric Unit, CHU Grenoble-Alpes, LaTronche, France.

Email: ccebron@chu-grenoble.fr

Institution

The work was performed at CHU de Grenoble-Alpes, La Tronche, France

Competing Interest:

CEBRON Clara has no conflict of interest to declare.

Funding: None

a. Introduction

Carbapenems (CBPs) are a subclass of beta-lactam antibiotics. As broad-spectrum antibiotics, they are mainly used to treat severe nosocomial infections, especially as initial empirical therapy. However and importantly, an increase in carbapenem-resistant gram-negative bacilli such as enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* has been observed in the most recent years (4). This made resistance to CBPs as a major and an on-going public health problem (14) and for this reason, this class of antibiotics is now registered on the list of critically important antimicrobials established by World Health Organisation (13).

Enterobacteriaceae are pathogen producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), leading to a resistance to most of beta-lactamins. Since CBPs are still sensitive to ESBLs, they constitute a key-treatment in this setting. In Europe, incidence of ESBLs infection has regularly increased these last years (1,2) while CPBs consumption followed the same trend (3). However, to avoid emergence of carbapenem-resistant gram-negative bacilli, it is therefore crucial to use CBPs appropriately and to prefer alternatives when existing to treat ESBLs.

Many studies focusing on how to improve the use of carbapenem have been published (15). It has been shown that different ways allowed to optimize CBPs consumption, such as antibiotic stewardships (14–18), and infectious disease specialist involving in the decision process (19,20). But most of these studies included adults and there still be a lack of data in the pediatric population (21,22), while CBPs are commonly used in children (21). Children constitute a very specific population in terms of pathology and pharmacology. Rate of CBPs consumption increased in 2019 in CHUGA (Grenoble-Alpes University Hospital Center) and it was almost more than twice that of the other hospitals (see page 23). In this context, this study aims to describe the use of CBPs in a pediatric tertiary center and to assess its compliance with

guidelines. The de-escalations of CBPs at 72h and the CBP prescriptions longer than 7 days are also examined. Empirical prescriptions and culture-based prescriptions are distinguished in our analyse.

b. Methods

i. Study protocol

This single-center retrospective and descriptive study was performed in a tertiary university hospital over a one-year period. Pediatric department of CHUGA (Grenoble-Alpes University Center Hospital) includes 7 wards: neonatal intensive care unit and neonatal medicine unit (34 beds), pédiatric intensive care unit (16 beds), oncology unit (12 beds), pediatric unit (42 beds), surgery unit (25 beds) and rehabilitation unit (6 beds). This study has been conducted during the year 2019 (from January 1st to December 31th). All the collected datas were anonymised. This study was approved by the medical research ethics committee.

ii. Study population

We included all patients younger than 18 years and who received at least one dose of CBPs during the stay.

iii. Data collection

All the patients were identified by the hospital pharmacy using the institutionnal prescription softwares (Crystal-Link, RéaSIC). Data were collected from electronic databases (Crystal Link, Easily and Docmanager).

We collected demographic (age and sex) and clinical data (comorbidities, ESBL risk factors, type of infection, degree of severity). Therapeutic and microbiological data were also reported: the duration of CBPs prescriptions, the type of bacteria identified and its antibiogram.

iv. Definitions

We considered a minimum delay of 7 days between infections to count as two distinct prescriptions for one patient. We considered the following criteria as ESBL risk factors: 1/ an admission in a foreign country in the last year, 2/ a travel in an endemic area in the previous three months (especially Indian subcontinent, East-South Asia, Middle East and North Africa, Mediterranean Basin), 3/ receiving fluoroquinolones, cephalosporins or piperacilline-tazobactam in the 3 previous months, 4/ for newborns: patient's mother urine or blood cultures positive to ESBL 5/ malformative uropathy (only for urinary infection); 6/ ESBL colonization or infection by ESBL or by derepressed cephalosporinase bacteria in the 3 previous months ; 7/ long-term admission with gastrostomy or urine catheter.

A sepsis was considered severe when the patient received at least two fluid boluses or vasopressor.

A treatment was defined as empirical when initiated without bacteriological documentation. Prescription was defined as culture-based when bacteria and antibiogram were available at CBPs initiation. We also noticed if an infectious disease specialist was consulted for antibiotic guidance.

We considered health care-related infections when the patient had a chronic disease with clinical consequences and when he required a medical follow-up and at least one factor among these factors: life in institution, hospitalization's length superior or equal to 5 days in the 3 previous months or 2 hospitalizations in the 6 previous months, equipment (gastrostomy/port/ventriculoperitoneal shunt), hospitalization at home.

v. Primary endpoint and secondary endpoint

The use of CBPs was considered correct when 1/ Concurrently approved by an infectious disease specialist (ID) or 2/ Retrospectively guidelines-concordant (Cf Supplementary Material: annex 8) or 3/ Retrospectively approved by two independent ID specialists, one trained in France, the other one trained in Canada.

To assess compliance with guidelines we chose the most recent national pediatrics guidelines. If none was available, we chose the most recent regional or local pediatrics guidelines. And if none was available, we chose the most recent adult guidelines.

Carbapenem-alternative strategies were considered correct when two ID specialists agreed to say it was reasonable to treat patient with another antibiotic.

Potential de-escalation at 72 hours after CBPs initiation was also assessed. We considered de-escalation as feasible when the antibiogram allowed it and when the patient was clinically stable. For patients infected by *Pseudomonas aeruginosa*, we usually considered as alternative treatments: ceftazidime, cefepime, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin or ceftazidime-avibactam intravenously and orally: ciprofloxacin. For ESBL urinary tract infection, temocillin, trimethoprim-sulfaméthoxazole and ciprofloxacin were considered as potential alternative.

vi. Analysis of datas

Excel was used to analyse datas, especially to calculate median, percentage and quartiles.

c. Description of population

75 patients were concerned by this study. During the year 2019, 59 patients had one CBP prescription, 11 patients had two CBP prescriptions and 5 patients had three CBP prescriptions. 12 patients died within the 6 months after the CBP prescriptions.

Two prescriptions were excluded. One patient died before the first injection of CBP, one patient was older than 18 years old.

Table 1. Characteristics of patients

Patients (total = 75)	n (%) or median [Q1 ; Q3]
Age (years)	3 [0 ; 9]
Female, n (%)	41 (55)
Comorbidities n (%)	54 (72)
Immunocompromised patients*	23 (31)
Preterm infants	11 (15)
Uropathy	2 (3)
Encephalopathy	6 (8)
Other chronic diseases	12 (16)
No past medical history	21 (28)

Immunocompromised patients* : malignancy, inherited immune deficiency including sickle cell disease, and immunosuppressive treatment

d. Results

We collected in total 96 prescriptions of carbapenem: 80 meropenem prescriptions, 10 imipenem prescriptions and 6 ertapenem prescriptions.

Table 2. Characteristics of prescriptions

Prescriptions (total = 96)	n (%) or median [Q1 ; Q3]
Severe sepsis or septic chock	28 (29)
Care-related infections	69 (72)
Non hospital-acquired infections	27 (28)
Empirical therapy	77 (80)
Culture-based therapy	19 (20)
Presence of ESBL risk factor*	46 (48)
1 factor	24 (26)
2 factors	16 (17)
3 factors	5 (5)
Antibiotherapy in the 3 previous months	38 (53)
Previous ESBL carriage or infection	19 (26)
Malformative uropathy	10 (14)
Maternal ESBL colonizations	2 (3)
Travel in endemic area/Hospitalization in foreign country	2 (3)
Admission in long-term facility	1 (1)
Ward	
PICU	40 (42)
NICU	16 (17)
Oncological unit	20 (21)
Pediatric unit	13 (14)
Surgery unit	4 (4)
Rehabilitation unit/ outpatient	3 (3)

Length of hospital stay, days	25 [11; 47]
Length of ICU stay, days	6 [1 ; 18]
Treatment duration , days,	5 [3 ; 10]

ESBL:Enterobacteriaceae which can produce enzymes called extended-spectrum beta-lactamases; NICU: neonatal intensive care unit; PICU: pédiatric intensive care unit

Risk factor for ESBLs infections * :

- 1/ Hospitalization in a foreign country in the last year
- 2/ Travel in an endemic area in the previous 3 months
- 3/ Prior use of fluoroquinolones, cephalosporins or tazocillin in the 3 previous months
- 4/ Patient's mother urine or blood cultures positive to ESBL for newborns
- 5/ Urinary tract malformation (only for urinary tract infection)
- 6/ ESBL or derepressed cephalosporinase bacteria carriage/infection in the 3 previous months

The principal reasons of all the CBP prescriptions were the unfavorable evolution under another antibiotic (n = 33, 34%), the presence of ESBLs risk factors (n = 21, 21%), severity of clinical state (n = 22, 23%), neutropenia (n = 19, 20%), or the presence of ESBLs in bacteriological samples (n = 18, 19%) (annexe 9).

For all the CBP prescriptions, bacteriological samples were collect before starting the antibiotic (at least blood sample and urine). 66 bacteria were found in 61 patients (annexe 10). 19 bacteria were ESBL (29%), there was mostly *Escherichia coli* (n = 12, 63%) and *Klebsiella pneumoniae* (n = 6, 32%). There were among bacteria, 3 *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime resistant (5%) and 2 bacteria with derepressed cephalosporinase (3%). These bacteria were principally isolated in urine (n = 23, 32%) and blood (n= 20, 28%).

Among all the samples collected before the 77 empirical antibiotherapies, only five cultures grew with resistant bacteria. ESBL *Klebsiella pneumoniae* grew in one blood culture. Ceftazidime resistant *Pseudomonas aeruginosa* grew in tracheal cytobacteriological examination and on chest tube in the same patient. *Citrobacter complex* with derepressed cephalosporinase grew in stools in two cases. All the others samples were negative.

The prescriptions were justified in most cases whether for culture-based therapy (n = 18, 95%) or empirical therapy (n = 54, 70%).

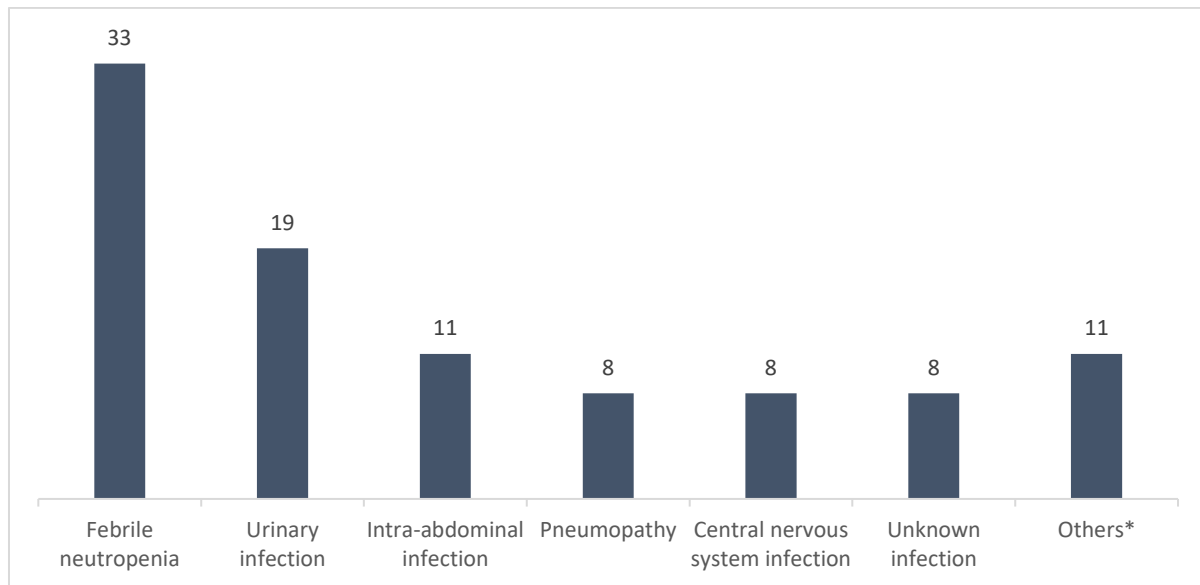
The treatments were de-escalated at 72h in 31% of prescriptions. The duration of CBP prescriptions was over 7 days in 38% of prescriptions. For 61% of these cases, an infectious disease specialist was solicited to confirm the continuation of treatment.

Table 2. Primary endpoint: proper use of carbapenems

Prescriptions total = 96	n (%)
Appropriate prescriptions	72 (75)
Concurrently approved by one ID specialist	30 (31)
In retrospect guideline-concordant	36 (38)
In retrospect approved by two ID specialists	6 (6)
Potential carbapenem-alternative strategies	37 (39)
No de-escalation or discontinuation at 72h	66 (69)
Cultures negative but strong arguments for infection	28 (29)
Culture-based therapy	16 (17)
Pending bacterial culture results	10 (10)
Neutropenia	7 (7)
ID specialist advice	3 (3)
Pending ID specialist advice	1 (1)
Worsening symptoms after treatment discontinuation	1 (1)

ID: infectious disease

Figure 1. Secondary endpoint: prescriptions longer than 7 days



*catheter infections (n = 2, 0,06%), bone infection (n = 1, 0,03%), Ear-Nose-Throat infection (n = 1, 0,03%)

e. Discussion

In our analysis, 75% of carbapenem prescriptions were justified. They were concurrently approved by ID specialists in 31% of all cases. They complied with guidelines retrospectively in 38% of cases. The previous studies in adults found a rate of appropriate CBP prescription at 76,3% (23), 63,8% (24) and 54% (20).

Guidelines help clinician to choose the more appropriate antibiotic. There is a lack of guidelines concerning the CPB use in pediatrics and particularly in neonatology. The infectious diseases specialists are very important to guide the prescriptions of carbapenems (19,20). In CHUGA, mobile infectious disease team advise practioners each week in oncology ward, PICU and most recently in neonatology. Locals protocols based on local epidemiology are also a solution to improve appropriate antimicrobial use.

CBPs were prescribed for community acquired-infections in 34% of cases. The other studies found a rate from 23,7 to 34% (20,23,24). CBPs are usually used for care-related infections. Others reasons motivated the prescriber. ESBL infection was proved in 23% of the prescriptions for community acquired-infections and previous ESBL carriage was known in 19% of cases. These prescriptions concerned the ICU wards in 81% of cases, and especially, NICU which account for 42%. When the clinical state of patient is particularly severe, the presence of ESBL risk factor must be sought to prescribe CBPs. The seriousness of disease cannot be sufficient to justify CBP prescriptions.

Guidelines recommend to reevaluate treatment after 24 hours to 36 hours of antibiotic therapy (15). The treatments were de-escalated at 72h in only 31% of prescriptions. One third of bacterial cultures did not have the finalized antibiogram at 72 hours, wich impede clinician to step down antibiotherapy. To overcome this, rapid techniques for antibiotics resistance detection exist, which could allow the clinician to spare broad-spectrum antibioherapy before having the culture of samples. There are technologies for rapid phenotypic growth-based antimicrobial susceptibility testing: colorimetric method using a pH indicator or a redox indicator, luciferase reporter phage, flow cytometry (25) ... Colorimetrics tests can detect and identify early the BLSE in blood cultures and on bronchial aspirates samples (26), especially the CTX-M ESBL producers (for example, b-LACTA™ , beta-carba test of bio-rad...) The global sensitivity varies from 80% to 95% (27). The clinical impact of these tests on the prescriptions of carbapenem still has to be proved (28). For bloodstream infections, molecular rapid diagnostic testing is associated with significant decreases in mortality risk in the presence of a antimicrobial stewardship programs, but not in its absence (29). Molecular rapid diagnostic testing also decreased the time to effective therapy and the length of stay but this method is expensive (29). As diagnostics with bacterial cultures necessarily requires time for incubation of blood specimens, molecular targets have been suggested for direct detection and

identification of pathogens from whole blood (for example T2MR Technology) (30). Still in the research and development phase, the performance of whole genomic sequencing (WGS) could predict the antibiotic susceptibility in various Enterobacterales species using detection of antibiotic resistance genes. One study found the inference of antibiotic susceptibility from genomic data showed good performances for non-AmpC and AmpC-producing Enterobacterales species (31).

ESBL were found in 30% of positive-culture. There were in care-related infections for 61% of cases, and in non hospital-acquired infection for 39% of cases. In France, between 2010 and 2015, the rate of carriage of ESBL-producing enterobacteriaceae in children community doubled from 4.8% to 10.2% (6). Studies in USA found that the third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae carriage rate exceeds 5% in healthy children younger than 5 years old (32,33). In Sweden, these carriage rates increased from 2.6% in 2010 to 16.8% in 2016 (34).

Among prescriptions, there were 39% of prescriptions which could have been replaced by another antibiotic. Currently, even for adults, few guidelines give indication for the second lines of antibiotics (35) and few guidelines have for goal saving of carbapenems (15,16). For example, febrile neutropenia without signs of severity can be treated without upgrading antibiotherapy, CNS infection can be treated by association of cefepim and vancomycin or ceftazidime and vancomycin. These prescriptions were conformed with guidelines but could have been optimized.

Prescriptions of carbapenems were longer than 7 days in 38% of cases. Other studies found 23,7% to 50% (21,23,36). ID specialist advice was often given (61%). But we can notice febrile neutropenia account for 33% of them. The prescription for febrile neutropenia continued on 13,5 days on average and 71 % of them were longer than 7 days. If a neutropenic patient is

already treated by cefepime, tazocillin or ceftazidime and if he has fever, the treatment is systematically switched with meropenem. Several guidelines and studies try to reduce the duration of carbapenem for the febrile neutropenia (ECIL-4 2013, IDSA 2011, SPILF 2017, NICE 2012). A new protocol in the hospital of Grenoble suggest to avoid carbapenem for febrile neutropenia without signs of severity.

Our study was retrospective, there might be missed informations in medical records. That is why, the opinion of one infectious disease specialist at the same time of the prescription was equal to the opinion of two specialists who reread the medical records. They could give orally their opinion for a lot of prescriptions and improve the prescriptions without written traces in medical records.

f. Conclusion

In our study, the prescriptions of carbapenems in pediatrics are justified in 75% of cases. CBP culture-based therapies are appropriate in 95% of cases whereas empirical CBP prescriptions are right in 70% of cases. For a lot of prescriptions, it is difficult to deescale at 72 hours with the bacteriological documentation because the antibiograms are not yet come out. The infectious disease specialists are essentials to guide CBP prescription.

Further studies would be interesting in other centres with more patients to compare the practice of prescription. This first analyse of the use of carbapenem in children wards must be followed by other studies to identify the ways to optimize the prescription of carbapenems.

III. Les prescriptions de carbapénèmes non appropriées et leurs alternatives

1. Prescriptions de carbapénèmes non appropriées

Les prescriptions qui n'ont pas été validées rétrospectivement étaient empiriques dans 96% des cas et elles étaient prescrites pour des infections nosocomiales dans 76% des cas.

Les prescriptions destinées à des patients très instables peuvent être distinguées des autres. Les prescriptions de carbapénèmes non appropriées étaient prescrites en association avec des amines dans 16% des cas. 24% des patients à qui l'on a prescrit de manière injustifiée des carbapénèmes sont décédés dans les 6 mois. Ces patients ont de nombreux antécédents et ils présentent des histoires médicales complexes.

Les contextes des prescriptions non appropriées sont très variables. Nous les avons triés selon le motif qui a motivé le praticien à prescrire un carbapénème:

- Dégradation neurologique grave :
 - Coma aréactif à J2 chez un nouveau-né,
 - Poussée d'hypertension intracrânienne (HTIC) chez un patiente porteuse d'un pack Omayya servant au traitement d'un médulloblastome
- Dégradation hémodynamique rapide et grave à 1 mois de vie chez un prématuré à 25 SA
- Dégradation respiratoire brutale:
 - Arrêt cardio-respiratoire (ACR) hypoxique hospitalier chez une enfant ayant un syndrome de VACTERL (voir Abréviations p60),

- Pneumopathie nosocomiale chez une enfant ayant une tumeur rhabdoïde du rein,
 - Pneumopathie communautaire chez une enfant ayant un frère décédé d'un choc septique à *Pseudomonas aeruginosa*
 - SDRA et sidération myocardiaque en post-opératoire d'une appendicite
- Sepsis sévère :
- Sepsis sévère et suspicion d'un pyoderma gangrenosum,
 - Sepsis sévère en post-opératoire d'une appendicite
- Fièvre:
- Pneumopathie nosocomiale chez un enfant drépanocytaire (colonisation à BLSE un an auparavant),
 - Brûlures urinaires et fièvre chez une enfant porteuse d'un pack Omayo, servant au traitement d'un médulloblastome
 - Fièvre à 15 jours d'une chirurgie d'une tumeur rhabdoïde cervicale,
 - Fièvre à 6 jours d'une excision de métastase cérébrale chez un enfant atteint d'un sarcome d'Ewing,
 - Fièvre et infection urinaire à germe non résistant chez une enfant uropathe
 - Fièvre et douleurs abdominales à 8 jours d'une appendicectomie
 - Aplasie fébrile chez un enfant atteint d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM),
 - Aplasie fébrile chez un enfant atteint d'une LAM, déjà traité par ceftazidime-vancomycine,
 - Aplasie fébrile chez un enfant atteint d'une leucémie aigüe lymphoïde (LAL) B avec multiples rechutes, déjà traité par céfépime-vancomycine
 - Douleur du moignon et aplasie fébrile chez un enfant atteint d'une LAM secondaire à un traitement d'ostéosarcome, déjà traité par pipéracilline-tazobactam

- Céphalématome surinfecté dans le contexte d'une pyélonéphrite chez un nouveau-né
- Apparition d'une tuméfaction cervicale chez des patients déjà traités par antibiotiques
 - Enfant atteint d'une LAL T déjà traitée par ceftazidime, ciprofloxacine, vancomycine
 - Enfant atteint d'une tumeur rhabdoïde porteur de matériel au niveau du rachis cervical, déjà traité par ceftazidime-amiklin
- En post-opératoire d'une ablation de prothèse de hanche pour douleurs de hanche
- En post-opératoire d'une appendicite et la culture du liquide péritonéal retrouve des bactéries BLSE

Les prescriptions ont été jugées inappropriées parce que la cause infectieuse n'était pas toujours évidente (pas de syndrome inflammatoire biologique, prélèvements bactériologiques négatifs), parce que l'escalade était trop rapide (plusieurs changements d'antibiotiques dans la même journée) ou parce que l'histoire clinique ne justifiait pas l'utilisation d'un antibiotique à large spectre (infection communautaire, pas d'antécédents de BLSE).

Tableau : Prescriptions de carbapénèmes non appropriées, classées par service

Services	Nombre de prescriptions inappropriées	Part de prescriptions non appropriées (%)
REAP	10	25
IHO	6	30
REAN	3	19
CHIR/MPR	3	60
PP	2	22

REAP: réanimation pédiatrique; IHO: service d'immuno-hémato-oncologie; REAN: réanimation en néonatalogie; CHIR: service de chirurgie; MPR: service de médecine physique et réadaptation; PP: pédiatrie polyvalente.

Concernant l'IHO, le protocole local de l'aplasie fébrile autorisait à utiliser les carbapénèmes chez les patients qui ne présentaient pas de signes de gravité. Ce protocole a été modifié en 2020, la consommation de carbapénèmes a dû décroître en conséquence.

Les services de chirurgie et MPR prescrivent extrêmement peu de carbapénèmes par rapport aux autres services. Les indications des carbapénèmes ne sont pas forcément claires pour les médecins de ce service qui ne sont pas habitués à en prescrire. Les conseils des infectiologues ont un intérêt à cibler ces services qui prescrivent peu d'antibiotiques.

2. Alternative aux carbapénèmes

Dans notre étude, les carbapénèmes auraient pu être remplacées par un autre antibiotique de manière raisonnable dans 39% des cas.

Les méningites nosocomiales confirmées ou suspectées correspondaient à 30% de ces prescriptions. Le protocole de l'IDSA recommande de prescrire pour une méningite nosocomiale ces associations: céfépime-vancomycine, ceftazidime-vancomycine ou méropénème-vancomycine (37). Il n'y a pas de hiérarchie entre ces différentes options dans la recommandation. A Grenoble il est d'usage de prescrire le méropénème et la vancomycine dans cette indication. Les deux pédiatres infectiologues qui ont relu les cas étaient extérieurs au CHUGA, ils ne prescrivent cette association-là qu'en dernier recours.

Les prescriptions inappropriées concernaient des enfants en aplasie déjà traités par un antibiotique et qui présentaient un nouvel épisode fébrile dans 19% des cas. Ces enfants ne

présentaient pas de signes de gravité mais d'après les habitudes de services au CHUGA, l'antibiothérapie est souvent escaladée à Méropénème si l'enfant est déjà sous ceftazidime ou céfépime. Nous devons considérer les autres étiologies de la fièvre surtout si elle est peu importante. Les brûlures, les plaies multiples peuvent provoquer un fébricule au moment des réfections de pansement. Rechercher une thrombose de cathéter lors de fièvre réapparaissant pendant une infection de cathéter. Les chimiothérapies telles que l'aracytine peuvent également provoquer une fièvre.

IV. Les moyens possibles pour optimiser la prescription de carbapénèmes au CHUGA en pédiatrie

1. Les staffs infectieux

A Grenoble, les services de réanimation pédiatrique, d'oncologie pédiatrique et depuis peu, de néonatalogie bénéficient d'une réunion hebdomadaire où chaque antibiothérapie est réévaluée par un, deux ou trois pédiatres infectiologues. Le travail récent d'une interne (non publié) a permis de montrer leur intérêt. En comparant les antibiothérapies reçues par chaque patient avant et après l'avis infectiologique, une diminution de l'utilisation de nombreux antibiotiques à large spectre a été constatée :

- diminution de l'utilisation des céphalosporines de troisième génération de 18%
- diminution de l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam de 24%
- diminution de l'utilisation des carbapénèmes de 17%.

2. Validation systématique par un infectiologue

La durée maximale de prescription recommandée pour les carbapénèmes est de 7 jours. Dans certains CHU comme celui de Toulouse, la dispensation des carbapénèmes est verrouillée par la pharmacie dans certains services. La prescription doit être validée par un avis infectieux ou par une réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'infectiologue et de microbiologiste. Dans le cas de prescriptions la nuit ou les week-ends, l'interne de garde de pharmacie peut dispenser les carbapénèmes si la prescription lui semble justifiée, jusqu'au prochain jour ouvrable en précisant au prescription qu'une validation par un infectiologue est impérative pour poursuivre le traitement.

3. Logiciel de surveillance de consommation des CBP

ConsoRes est un outil permettant le suivi des données de consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. Il est gratuit pour les établissements de santé et est disponible sur Internet depuis 2013. Une enquête nationale, réalisée en 2015 dans 22 CHU, a montré que les services d'infectiologie avaient des écarts dans leur consommations d'antibiotiques qui pouvaient aller jusqu'à un facteur 10. Cet outil a permis de relever le problème de l'harmonisation des pratiques dans la prescription des antibiotiques au sein même des services d'infectiologie (38). Cet outil de pilotage est une véritable aide pour la commission médicale d'infectiologie, lui permettant de définir les services les plus gros consommateurs de CBP, et ainsi mener des campagnes de sensibilisation ciblées dans ces services.

4. Les campagnes de sensibilisation

Sensibiliser les prescripteurs vise à réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques qui peuvent produire le plus de résistances. La diffusion d'informations sur les consommations et les résistances est essentielle. La sensibilisation des équipes médicales a déjà démontré son efficacité dans plusieurs établissements. A Nancy, après une première évaluation retrouvant un taux de non-conformité de 16% (39), l'ensemble des prescripteurs des établissements audités a été sensibilisés sur les pratiques de prescriptions des CBP. Des éléments d'amélioration de leurs pratiques ont également été proposés. Bien que le délai entre la diffusion des recommandations et la mise en place du deuxième tour d'évaluation ait été court, il a été constaté une diminution de moitié du taux de prescriptions non conformes (de 13,9 à 7,4%) (39).

5. Faire la promotion des alternatives

Le rôle des nouvelles associations ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam peut être discuté. Ces associations ont une efficacité dans les infections urinaires et intra-abdominales compliquées à EBLSE. Leur valeur ajoutée réside cependant, dans l'activité sur *P.aeruginosa* pour ceftolozane-tazobactam et sur les entérobactéries productrices de carbapénèmases KPC et OXA-48 pour ceftazidime-avibactam. Mais ces antibiotiques sont à réserver à ces situations particulières et il est difficile de le proposer dans une population pédiatrique tant qu'ils ne sont pas démocratisés chez les adultes. La témocilline quant à elle, est active contre les entérobactéries et est stable contre l'hydrolyse des BLSE. L'HAS reconnaît l'indication pédiatrique depuis 2015 pour le traitement des voies urinaires

compliquées (44). Cependant, à ce jour, aucune étude clinique n'a comparé la témocilline aux carbapénèmes dans le traitement des EBLSE. Une étude clinique, TEMO-CARB, est actuellement en phase de recrutement. Cette étude randomisée, contrôlée et multicentrique a pour objectif de tester la non-infériorité de la témocilline vs carbapénèmes dans le traitement des infections urinaires à EBLSE.

D'autres antibiotiques peuvent être utilisés dans les infections urinaires à BLSE : le bactrim, la ciprofloxacine et l'association cefixime-acide clavulanique. Ceux-ci peuvent être envisagés comme relais per os si le traitement initial était efficace. Si celui-ci n'était pas efficace, un traitement oral de première intention par bactrim ou ciprofloxacine peut tout de même suffire si la souche est sensible (35). Ces propositions thérapeutiques ne font pas partie des recommandations nationales pour le moment.

Concernant les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, des alternatives peuvent être considérées. Elles ont été précisées chez les adultes (16). La piperacilline-tazobactam peut être utilisée dans les infections à EBLSE sans signes de gravité. Les aminosides sont également efficaces. Mais ils présentent une toxicité rénale et auditive, et leur diffusion est limitée au niveau des poumons et du système nerveux central. Enfin, les fluoroquinolones doivent être réservées à des cas particuliers compte tenu de l'absence d'AMM avant 15 ans. Les carbapénèmes ne sont pas les meilleurs anti-pyocyaniques. Le cefepime, la ceftazidime et la piperacilline-tazobactam doivent être envisagés avant les carbapénèmes.

6. Optimisation des analyses bactériologiques

Les délais des cultures bactériologiques et les antibiogrammes des bactéries retrouvées peuvent être un frein à l'épargne des antibiotiques. Il y a d'une part les problèmes d'organisation du laboratoire où bien souvent, le personnel est réduit la nuit et les week-ends. La mise en culture des échantillons peut ainsi être un peu retardée. D'autre part, il y a aussi une limitation purement technique à la durée de croissance des bactéries. Par ailleurs, le coût de techniques comme les PCR multiplexes n'est pas négligeable pour un hôpital. Un projet médico-économique va être développé à Grenoble pour montrer que même si le test PCR coûte 100€, le coût de la prise en charge globale du patient est réduit de manière avantageuse.

Des techniques d'analyse se sont développées pour permettre de déterminer rapidement les profils de résistance des bactéries. Voici les 5 exemples suivants.

1. PCR détectant des genes de résistance notamment les BLSE : panels pour hémocultures et prélèvements respiratoires Filmarray (Biomérieux), Eplex (Genmark), Verigene par exemple.
2. Tests colorimétriques : (beta-lacta test, beta-carba test de Biorad ; Mast Carba PAcE de MAST Diagnostics...) Ces tests détectent rapidement une résistance aux C3G ou aux carbapénèmes (30). Ils peuvent être réalisés soit directement à partir des colonies isolées d'entérobactéries, soit à partir de culots bactériens provenant de flacons d'hémoculture positive ou d'urines. Ils ne remplacent pas un antibiogramme.

3. Antibiogrammes rapides : antibiogrammes à partir de microcolonies après subcultures courtes (de 4 heures à 8 heures) avec la technique RAST (rapid antibiotic susceptibility testing)

4. Identification bactérienne par spectrométrie de masse sur flacon d'hémocultures et antibiogramme rapide en MALDI-TOF (test STAR-Cepha et STAR-Carba de Bruker Daltonics) Le test MBT STAR®-Cepha IVD et le kit MBT STAR®-Carba IVD détectent les résistances aux céphalosporines de 3e génération et aux carbapénèmes respectivement. Dans l'heure qui suit une alerte d'hémoculture positive, les résultats sont donnés en analysant avec la spectrométrie de masse l'activité des enzymes produites par les bactéries.

5. Séquençage des génomes complets et analyse bio-informatique des gènes de résistance.

Chez les patients nosocomiaux à risque de BLSE, l'initiation de CBP est légitime mais la désescalade pourrait être plus rapide si aucun gene de résistance n'est détecté (35).

Conclusion de la thèse

THÈSE SOUTENUE PAR : CEBRON Clara

TITRE :

Bon usage des carbapénèmes en pédiatrie : évaluation des pratiques professionnelles

CONCLUSION :

Conclusion de la thèse

La hausse des infections à entérobactéries productrices de BLSE dans les dix dernières années a entraîné une augmentation de l'utilisation des carbapénèmes. Par conséquent, on assiste actuellement à l'émergence de bactéries productrices de carbapénémases. Il est donc primordial d'optimiser l'usage des carbapénèmes. La population pédiatrique est spécifique et il n'existait pas d'étude concernant la prescription de carbapénèmes chez les enfants.

Notre étude a porté sur la conformité des prescriptions de carbapénèmes en pédiatrie. Les prescriptions étaient justifiées dans la plupart des cas. Mais dans 39% des cas, un autre antibiotique aurait pu être prescrit sans prise de risque déraisonnable pour le patient. Les carbapénèmes étaient majoritairement prescrits en empirique pour traiter des infections nosocomiales chez des patients instables.

Différentes solutions peuvent être apportées pour réduire les prescriptions de carbapénèmes. Les situations cliniques étant complexes et variées, la présence régulière d'infectiologue semble indispensable pour ajuster les prescriptions d'antibiotiques. De nouvelles technologies en bactériologie pourraient permettre d'obtenir l'antibiogramme plus rapidement. Les praticiens pourraient plus vite désescalader les traitements antibiotiques et ainsi, réduire la durée de prescription de carbapénème. Peu de recommandations pédiatriques évoquent les carbapénèmes, et encore moins en néonatalogie. L'écriture et la diffusion de protocoles locaux ou de recommandations nationales pourraient faire diminuer la consommation de carbapénèmes dans les services de pédiatrie. La place des alternatives serait ainsi mieux précisée.

Il serait intéressant de réaliser la même étude en incluant plus de patients de différents centres pour pouvoir comparer les pratiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 15/09/21

LE DOYEN

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Patrice MORAND



Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. DEBILLON Thierry

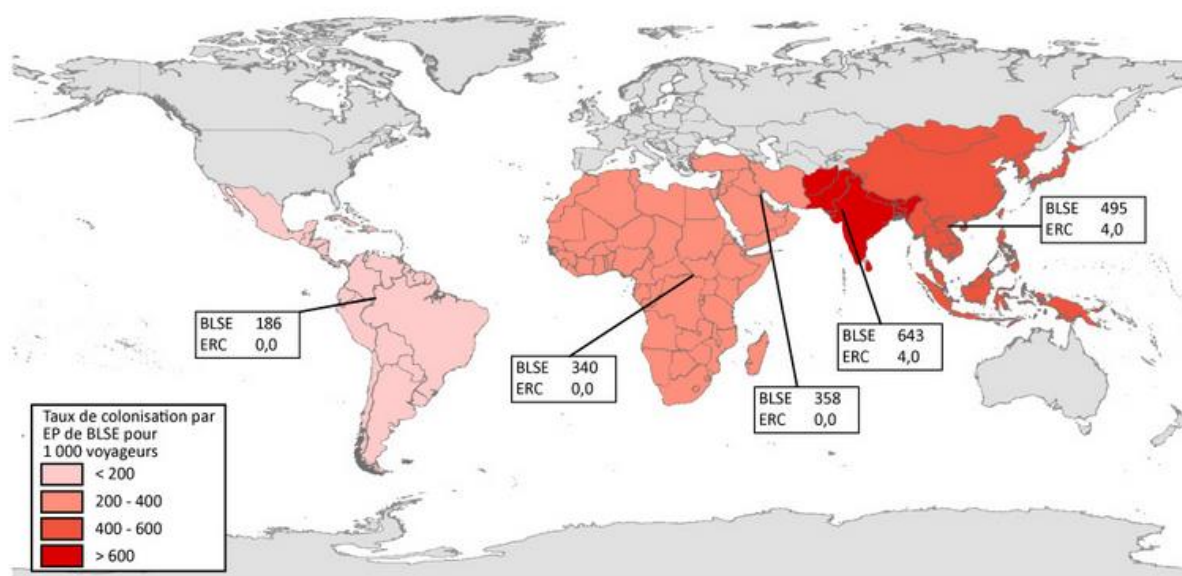


Service des thèses : medecine-these@univ-grenoble-alpes.fr

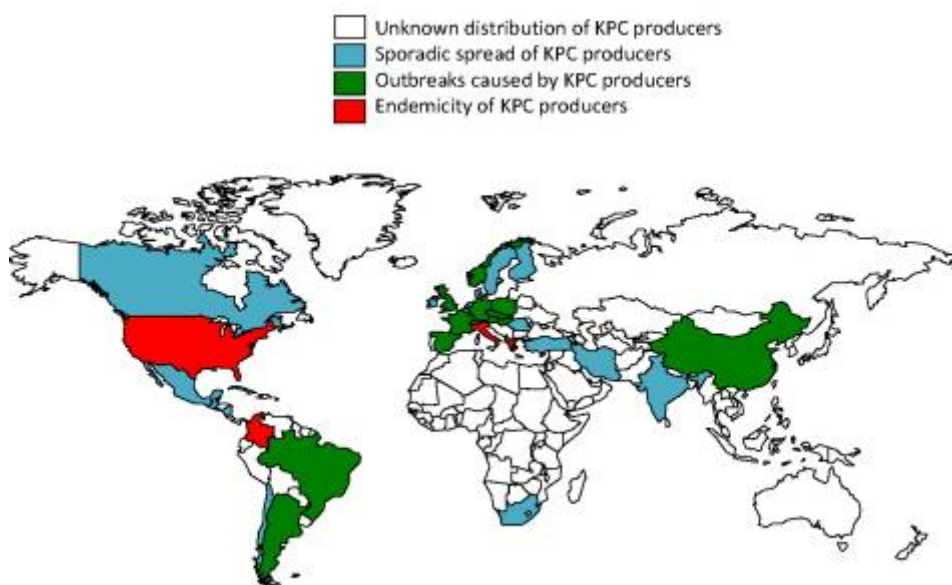
Annexes

Annexe 1. Rapporter des souvenirs importuns : les voyages et les bactéries pharmacorésistantes (40)

Figure 1 : Nombre d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EP-BLSE) et d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) pour 1 000 voyageurs, selon la région visitée



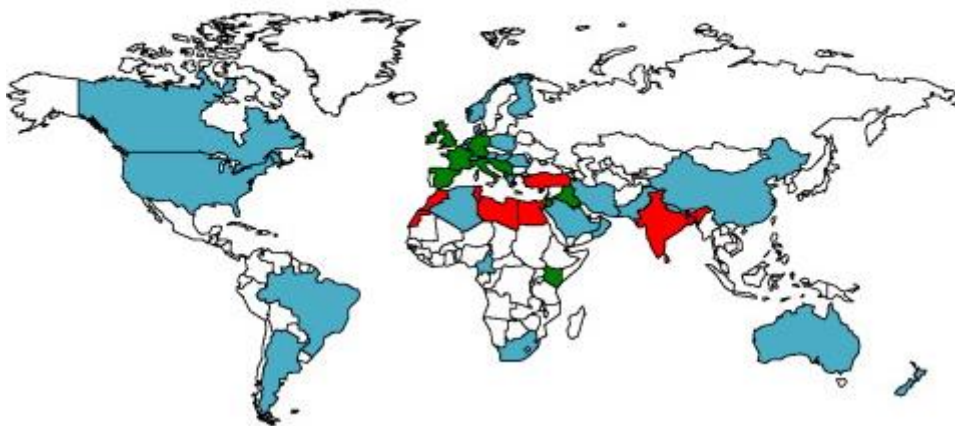
Annexe 2. Distribution géographique des entérobactéries productrices de carbapénémases (41)



- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks caused by NDM producers
- Endemicity of NDM producers

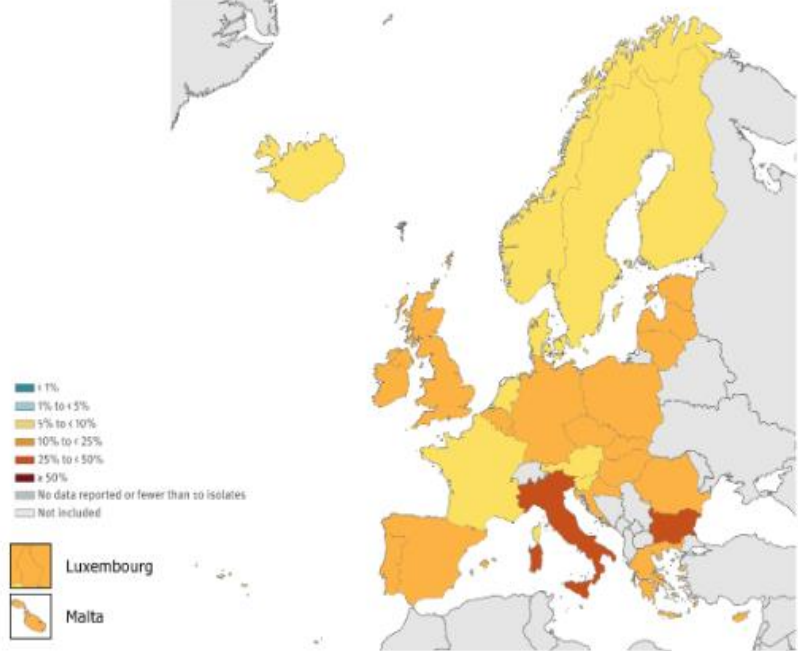


- Unknown distribution of OXA-48 producers
- Sporadic spread of OXA-48 producers
- Outbreaks caused by OXA-48 producers
- Endemicity of OXA-48 producers



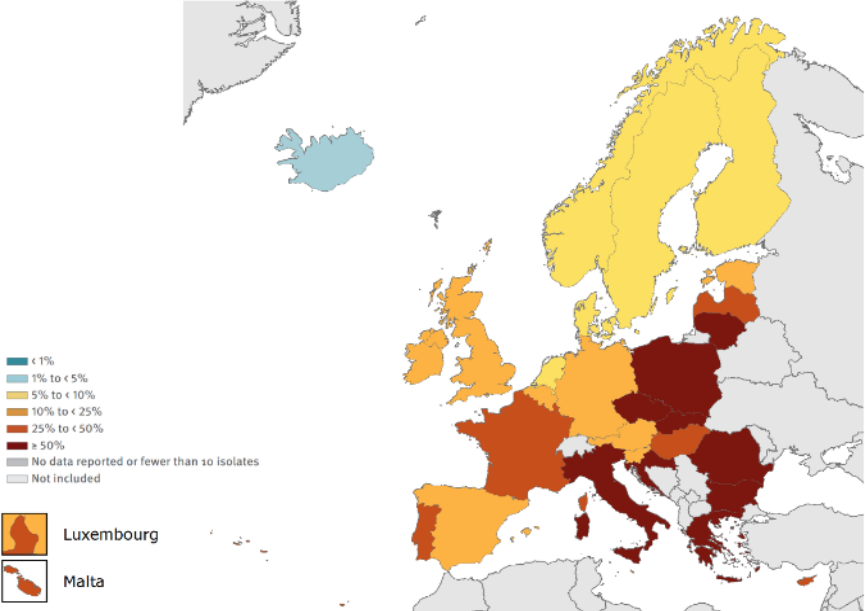
Annexe 3. Pourcentage d'*Escherichia Coli* résistant aux céphalosporines de 3^e génération (1)

Figure 2. *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), by country, EU/EEA, 2019



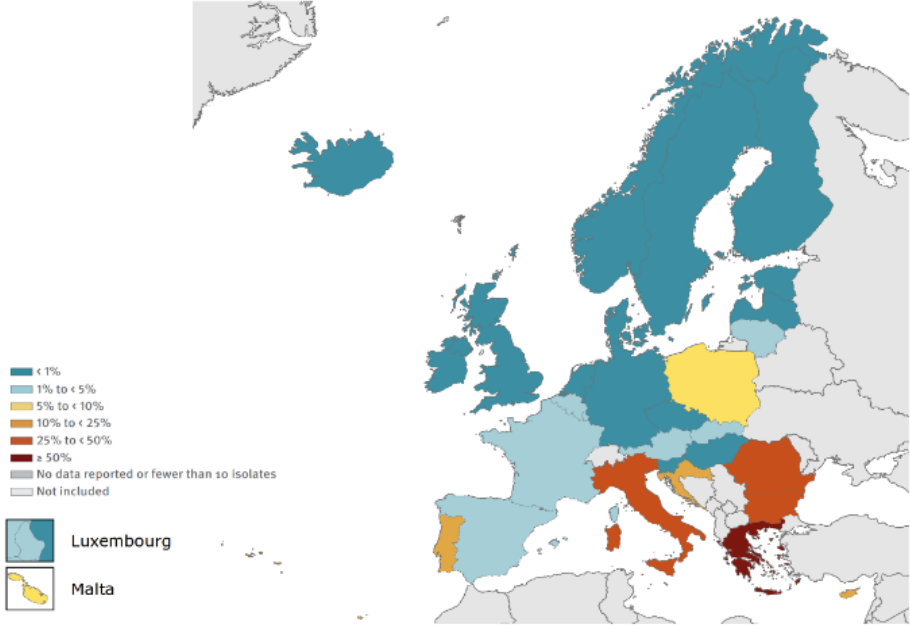
Annexe 4. Pourcentage de *Klebsiella Pneumoniae* résistants aux céphalosporines de 3^e génération (1)

Figure 4. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), by country, EU/EEA, 2019



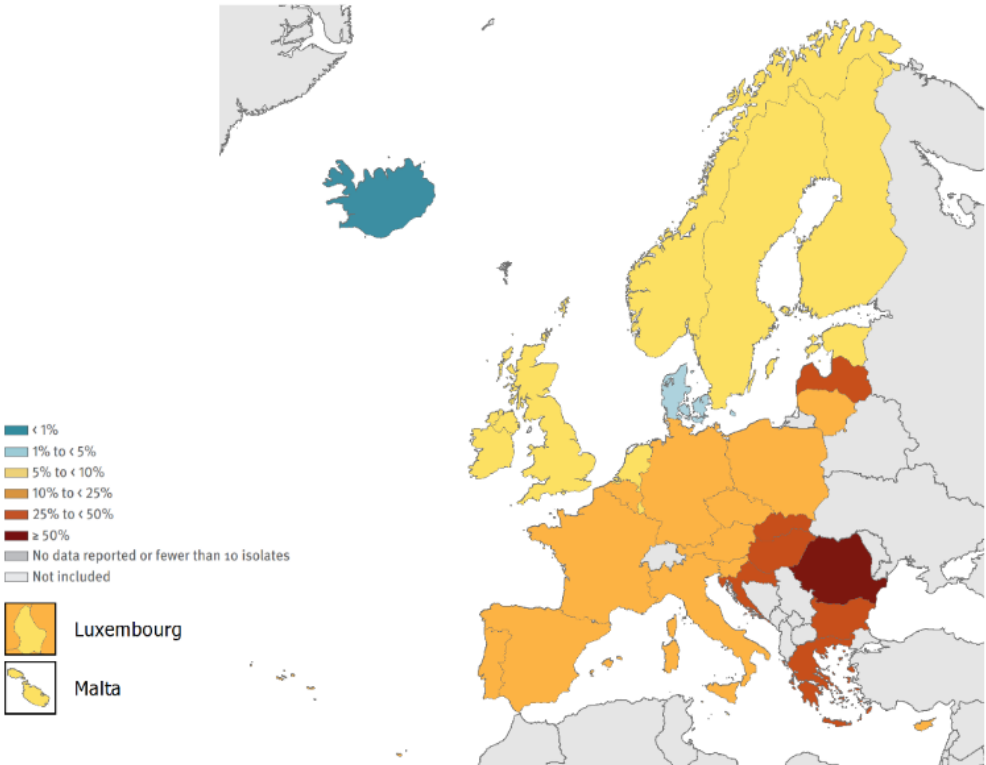
Annexe 5. Pourcentage de *Klebsiella Pneumoniae* résistants aux carbapénèmes (1)

Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019



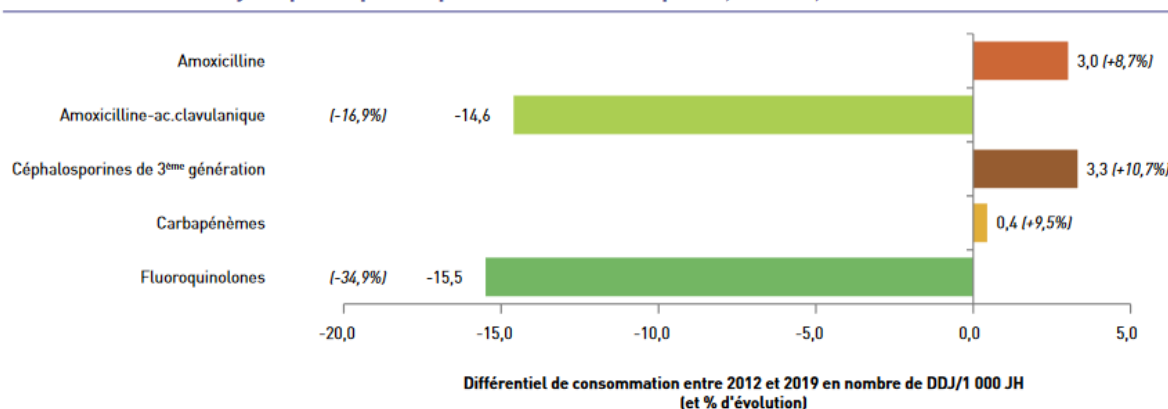
Annexe 6. Pourcentage de *Pseudomonas Aeruginosa* résistants aux carbapénèmes

Figure 6. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019



Annexe 7. Consommation des antibiotiques en France (11)

FIGURE 2 | Évolution entre 2012 et 2019 des principaux antibiotiques et familles d'antibiotiques en nombre de DDJ/1 000 JH (et en pourcentage d'évolution calculé entre 2012 et 2019) dans l'ensemble des établissements ayant participé chaque année. Mission Spares, France, résultats 2019



Annexe 8. Table of the guidelines : indications for carbapenems

<p>Sever sepsis or septic shock</p>	<p><i>Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. 2020</i></p> <p>Community-acquired infection/ Health care-acquired infection:</p> <ul style="list-style-type: none"> -if previous colonization or infection by ESBL or <i>P.aeruginosa</i> ceftazidime resistant in the 3 previous months -if presence of two factors among these next: <ul style="list-style-type: none"> • anterior treatment by cephalosporin of third generation(C3G), fluoroquinolones (FQ) or association of piperacilline-tazobactam (TZP) in the 3 previous months, • a hospitalization abroad in the last 12 months, • life in institution and carrier of equipment (gastrostomy, port, urinary catheter) • epidemic in progress of multi-resistant bacteria in the care unit, for which the only therapeutic option is a carbapenem <p>Health care-acquired infection:</p>
---	--

<p>for neonates born over > 34 weeks amenorrhoea</p>	<p>- If chronic neutropenia, splenectomy, immune deficit, cancer with processing treatment (15,42,43)</p> <p><i>Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥34 SA), Haute Autorité de Santé (HAS), 2017</i></p> <p>If maternal urine samples or maternal hemocultures are positive to ESBL: <i>Escherichia coli</i> (44)</p>
<p>Meningitis</p>	<p><i>Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Infectious Diseases Society of America's (IDSA), 2017</i></p> <p>Empirical prescriptions: Health care-acquired meningitis (37)</p>
<p>Urinary tract infection (UTI)</p>	<p><i>Prise en charge des infections urinaires aux urgences pédiatriques, Réseau Nord-Alpin des Urgences (RENAU), 2018</i> <i>Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. HAS., 2020</i></p> <p>Health care-acquired infection <u>with</u> signs of severity (septic shock or infection with organ failure):</p> <ul style="list-style-type: none"> -anterior urinary colonization or infection by ESBLs in the last 3 months or another factor of ESBLs * -anterior urinary infection or colonization by <i>P. aeruginosa</i> in the last 3 months <p>Health care-acquired infection <u>without</u> signs of severity:</p> <ul style="list-style-type: none"> -anterior urinary infection or colonization by <i>P. aeruginosa</i> or ESBLs in the last 3 months. <p>Community-acquired infection <u>with</u> signs of severity:</p> <ul style="list-style-type: none"> -anterior urinary infection or colonization by ESBLs in the last 3 months. <p>(16,43)</p>

Pneumonia	<p><i>Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP), International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines, 2017</i> <i>European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).</i></p> <p>Health care-acquired infection with mechanical ventilation longer than 5 days of ventilation</p> <p>Health care-acquired infection with septic shock or 2 factors among those following:</p> <ul style="list-style-type: none"> -antibiotherapy in the 3 last months, -hospitalization longer than 5 days in the last 3 months -prior colonization by resistant germs <p><i>Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. HAS 2017</i></p> <p>Cystic fibrosis: few situations** (45,46)</p>
Febrile aplasia	<p><i>Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients, Recipients, International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel, 2017</i></p> <p>For high-risks patients ***:</p> <p>Monotherapy with an antipseudomonal β-lactam, a fourth-generation cephalosporin, or a carbapenem</p> <p>For low-risk patients: indications for carbapenems:</p> <ul style="list-style-type: none"> -septic shock -anterior urinary colonization or infection at ESBLs or another factor of ESBLs <p>(15,47)</p>
Intra-abdominales infections	<p><i>Prise en charge des infections intra-abdominales. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015</i></p> <p>Empirical prescriptions:</p>

	<p>If the patient is in a septic shock, the patient should have 1 criterion among the 6 criteria.</p> <p>If the patient is not in a septic shock, he should have 2 criteria among the 6 criteria.</p> <p>Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antibiotherapy by fluoroquinolones or cephalosporins in the 3 previous months - carriage of <i>P. aeruginosa</i> or ESBLs in the last 3 months - a hospitalization in a foreign country in the last year; - life in institution with equipment (gastrostomy or urine probe) - failure of treatment by céphalosporins of third generation or fluoroquinolone or pipéracilline–tazobactam; - early recurrence (<15 days) of infection treated by pipéracilline–tazobactam during at least 3 days. <p>Prescriptions for documented infections:</p> <p>Except for the most severe patients, there is no need to adapt the antibiotherapy depending on the isolated bacteria in the peritoneal liquid.</p> <p>(48)</p>
Catheter infection	<p><i>Gestion des abords vasculaires en réanimation. Société de Réanimation de Langue Française, 2019</i></p> <p>4 factors to take into account to use carbapenems :</p> <ul style="list-style-type: none"> - State of shock - immunodepression (neutropenia, transplantation of organs) - high prevalence of resistance in the care unit - prior colonization at resistant germs <p>(49)</p>

*ESBL risk factor: see « Definitions » p28

**Chronic infections: Choice of molecule is guided by the historic of antibiotics which have trained a clinical improvement. Antibiograms have a low predictive value of efficacy in context of chronic infection

***High-risks patients: Six low-risk stratification schemas have been validated in different pediatric populations (47)

Annexe 9. Reasons for CBPs prescriptions given by the prescribers in medical records

Prescriptions	Total n= 96
Number of reasons for initiation of CBPs prescription, n (%)	
1 reason	54 (56)
2 reasons	36 (38)
3 reasons	6 (0,06)
Reasons for initiation of CBPs prescription, n (%)	
ESBL risk factor	21 (20)
Severity	22 (23)
Bad evolution under antibiotics*	33 (34)
ESBL in samples	18 (19)
Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in samples	1 (1)
Suspicion of nosocomial meningitis	12 (13)
Neutropenia	19 (20)
Blood sample positive to BGN	4 (4)
No reason	1 (1)
Others**	13 (14)

*persistent fever, worsening of symptoms...

** amoxicillin allergy, nosocomial infection, suspicion of pyoderma gangrenosum....

Annexe 10. Bacteriological documentation

Positive bacterial cultures	Total n = 61	Bacteria	Total n=66
Two bacteria, n (%)	5 (5)	Species, n (%)	
Sample sites, n (%)		<i>Escherichia coli</i>	22 (33)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (12)
Blood	20 (28)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (11)
Urine	23 (32)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (8)
Stools	5 (7)	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (5)
Peritoneal liquid	6 (9)	<i>Streptocoque milleri</i>	3 (5)
Trachea	7 (10)	<i>Others</i>	18 (27)
Cerebrospinal liquid	3 (4)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (5)
Cutaneous or mucous collection	4 (6)	ceftazidime resistant, n (%)	
	1 (1)	Bacteria with derepressed cephalosporinase, n (%)	2 (3)
Thoracic liquid	1 (1)		
Bone	1 (1)	ESBL :	Total n = 19
Placenta		<i>Escherichia coli</i>	12 (63)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (32)
		<i>Others</i>	1 (5)

Abréviations

ACR Arrêt cardio-respiratoire

AMM Autorisation de mise sur le marché

BGN gram-negative bacilli

BHRe Bactéries hautement résistantes émergentes

BLSE extended-spectrum beta-lactamases

BMR Bactéries multi-résistantes

C3G Céphalosporine de 3e génération

CBPs Carbapenems

CHUGA Centre hospitalo-universitaire Grenoble Alpes

ECDC European Centre for Disease Prevention and Control

ESBLs Enterobacteriaceae can produce enzymes called extended-spectrum beta-lactamases

HAS Haute autorité de santé

HTIC Hypertension intracrânienne

LAL Leucémie aigüe lymphoïde

LAM Leucémie aigüe myéloïde

OMS Organisation mondiale de la santé

SARM Staphylococcus aureus résistants à la méticilline

SDRA Syndrome de détresse respiratoire aigüe

UTI urinary tract infection

VACTERL Ensemble de malformations congénitales associées, caractérisé par la présence d'au moins trois des malformations suivantes : anomalies vertébrales, atrésie anale, fistule trachéo-oesophagienne, malformations rénales et anomalies des membres

Bibliographie

1. European Centre for Disease Prevention and Control E. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. 2018;110.
2. ONERBA France. Rapport d'activité annuel [Internet]. 2017 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2017/ONERBA_rapport_2017.pdf
3. RÉPIAS MS. SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ [Internet]. 2018 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: http://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/atb/2018/ATB18_RapportNational.pdf
4. ECDC. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – second update. ECDC. 2019;17.
5. Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 28 févr 2020;9(1):56-66.
6. Birgy A, Levy C, Bidet P, Thollot F, Derkx V, Béchet S, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2949-56.
7. Durrmeyer X, Cohen R. Utilisation des carbapénèmes en pédiatrie. *Arch Pediatr - Arch Pediatr.* 1 juin 2010;17:760-1.
8. Rodriguezvillalobos H, Struelens M. Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. *Réanimation.* juin 2006;15(3):205-13.
9. Cattoir V. LES NOUVELLES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU (BLSE). :7.
10. Entérobactéries productrices de carbapénémase (CRE ou EPC) | HPCi [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.hpci.ch/prevention/bases-theoriques/microorganismes-et-pathologies/ent%C3%A9robact%C3%A9ries-avec-carbap%C3%A9n%C3%A9mase-cre-ou>
11. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats préliminaires 2019 [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: </import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-s pares.-resultats-preliminaire>
12. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B, Paris pour la commission des anti-infectieux de l'Assistance publique-Hôpitaux de. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. </data/revues/12945501/v12i4/S1294550110000853/> [Internet]. 27 déc 2010 [cité 20 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/277393>

13. Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. *Réanimation*. sept 2009;18:S199-208.
14. Comité sur les infections nosocomiales du Québec, Gourdeau M, Galarneau L-A, Beaudreau L, Institut national de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec, et al. Prévention et contrôle de la transmission des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soins aigus du Québec. Montréal: Institut national de santé publique du Québec, Direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2010.
15. SPILF. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique) [Internet]. 2014 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-RFE-ATB-Rea.pdf>
16. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives
17. Faraone A, Poggi A, Cappugi C, Tofani L, Riccobono E, Giani T, et al. Inappropriate use of carbapenems in an internal medicine ward: Impact of a carbapenem-focused antimicrobial stewardship program. *Eur J Intern Med*. 14 avr 2020;
18. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Impact of a Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program on Patient Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9).
19. Issa N, Pedeboscq S, Le Quellec F, Bessède E, Vandenhende M, Bonnet F, et al. Proper use of carbapenems: Role of the infectious disease specialist. *Med Mal Infect*. févr 2016;46(1):10-3.
20. Poline J, Postaire M, Parize P, Pilmis B, Zahar J, Frange P, et al. Impact d'un programme de bon usage des carbapénèmes dans un hôpital universitaire français. *Médecine Mal Infect*. 1 juin 2018;48(4, Supplement):S54-5.
21. Gauzit R, Péan Y, Alfandari S, Pierre J, Bedos JP, Rabaud C. Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 201. :30.
22. Van Hollebeke M, Chapuis C, Bernard S, Foroni L, Stahl JP, Bedouch P, et al. Compliance with carbapenem guidelines in a university hospital. *Médecine Mal Infect*. 1 mars 2016;46(2):72-8.
23. van Hollebeke M. Évaluation des pratiques professionnelles: bon usage des carbapénèmes au CHU de Grenoble. 2015;94.
24. Antoine DD. Revue de pertinence des prescriptions d'imipénem : comparaison des résultats du CHU de Nantes et du CHU de Bordeaux. 2014;100.
25. Idelevich EA, Becker K. How to accelerate antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. nov 2019;25(11):1347-55.

26. Gallah S, Benzerara Y, Tankovic J, Woerther P-L, Bensekri H, Mainardi J-L, et al. β LACTA test performance for detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacilli directly on bronchial aspirates samples: a validation study. *Clin Microbiol Infect.* avr 2018;24(4):402-8.
27. Poirel L, Fernández J, Nordmann P. Comparison of Three Biochemical Tests for Rapid Detection of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Carroll KC, éditeur. *J Clin Microbiol.* févr 2016;54(2):423-7.
28. Dépret F, Aubry A, Fournier A, Charles-Nelson A, Katsahian S, Compain F, et al. β LACTA testing may not improve treatment decisions made with MALDI-TOF MS-informed antimicrobial stewardship advice for patients with Gram-negative bacteraemia: a prospective comparative study. *J Med Microbiol.* 1 févr 2018;67(2):183-9.
29. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2017;64(1):15-23.
30. T2MR Technology [Internet]. T2 Biosystems. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.t2biosystems.com/products-technology-ous/t2mr-technology-2/>
31. Ruppé E, Cherkaoui A, Charretier Y, Girard M, Schicklin S, Lazarevic V, et al. From genotype to antibiotic susceptibility phenotype in the order Enterobacterales: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect.* mai 2020;26(5):643.e1-643.e7.
32. Islam S, Selvarangan R, Kanwar N, McHenry R, Chappell JD, Halasa N, et al. Intestinal Carriage of Third-Generation Cephalosporin-Resistant and Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Healthy US Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 17 août 2018;7(3):234-40.
33. van den Bunt G, Liakopoulos A, Mevius DJ, Geurts Y, Fluit AC, Bonten MJM, et al. ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae in households with children of preschool age: prevalence, risk factors and co-carriage. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):589-95.
34. Kaarme J, Riedel H, Schaal W, Yin H, Nevés T, Melhus Å. Rapid Increase in Carriage Rates of Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -Lactamases in Healthy Preschool Children, Sweden. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(10):1874-81.
35. Masson E. Que doit savoir le pédiatre sur *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu? [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1206971/figures/que-doit-savoir-le-pediatre-sur-escherichia-coli-p>
36. Rolet C, Barsagol T, Pedeboscq S. Évaluation de la pertinence d'une prescription de carbapénèmes supérieure à une semaine dans un CHU. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2019;49(4, Supplement):S61-2.
37. pubmeddev, al TA et. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. - PubMed - NCBI

- [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28203777>
38. Lieutier F, Boussat S, Rabaud C, Pavèse P, Foroni L, Roger PM. Consommations antibiotiques en maladies infectieuses (MI) : une étude comparative française via l'outil national ConsoRes. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2017;47(4, Supplement):S38.
 39. Gandolière A. Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014: confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. 2015;171.
 40. Canada A de la santé publique du. Rappporter des souvenirs importuns : les voyages et les bactéries pharmacorésistantes : *RMTC*:2018;44(11) [Internet]. 2018 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2018-44/numero-11-1-novembre-2018/article-2-voyages-bacteries-pharmacoresistantes.html>
 41. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 1 sept 2014;20(9):821-30.
 42. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* févr 2020;21(2):e52.
 43. RENA U | Procédure Pédiatrie BABYRENAU [Internet]. Renau. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.renau.org/pediatrie-babyrenau>
 44. HAS. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA) [Internet]. 2017 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf
 45. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3).
 46. HAS. pnds_2017_vf1.pdf [Internet]. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. 2017 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
 47. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2017;35(18):2082-94.

48. admin_sfar. Prise en charge des infections intra-abdominales [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/prise-en-charge-des-infections-intra-abdominales/>
49. SRLF G. 20190417-RFE-Abords-vasculaires.pdf [Internet]. Gestion des abords vasculaires en réanimation. 2019 [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2019/04/20190417-RFE-Abords-vasculaires.pdf>

Serment d'Hippocrate

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

Abstract

Carbapenems in pediatrics: compliance with guidelines

The increase of carbapenem resistance is a major health problem and improving the use of carbapenem is now crucial. Although the pediatric population is very specific, there still be a lack of data in children.

The aim of this study was to assess the compliance of carbapenem prescriptions with guidelines in pediatrics. We carried out a retrospective study over a one-year period (2019) in our university hospital. All children admitted who received at least one dose of carbapenem were included. The use of carbapenem was considered as appropriate when concurrently approved by an infectious disease specialist (ID) or retrospectively guidelines-concordant or retrospectively approved by two independent ID specialists, one trained in France, the other one trained in Canada. . As a secondary outcome, we analysed the review of carbapenem at 72 hours after initiation. We collected a total of 96 carbapenem prescriptions (80 (83%), 10 (10%) and 6 (6%) for meropenem, imipenem and ertapenem, respectively) in 75 patients (median age 46 months [IQR 4-115], 34 males). In 61 cases, a bacteria was isolated including 19 (29%) extended spectrum β -lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae, mostly *Escherichia coli* (n = 12, 63%) and *Klebsiella pneumoniae* (n = 6, 32%). Overall, most of carbapenem prescriptions were considered as appropriate at initiation (n = 89, 93%) whether there were empirical (n = 54, 70%) or culture-based (n = 18, 95%). The main reasons for carbapenem prescription according to the physician in charge were the unfavorable evolution while treated by another antibiotic (n=33, 34%), the presence of ESBLs-producing bacteria risk factors (n = 21, 21%), the degree of criticalness (n = 22, 23%) or the presence of neutropenia (n = 19, 20%). The treatments were stepped down at 72h in 31% of prescriptions. There was no alternative to carbapenem given the bacteriological documentation for 39% of prescriptions.

We found that most of carbapenem prescriptions were considered as appropriate at initiation in a retrospective pediatric cohort. At 72h after initiation of carbapenem, around two thirds of prescriptions should have been improved with a step down strategy.

Résumé

Bon usage des carbapénèmes en pédiatrie : évaluation des pratiques professionnelles

L'augmentation de la résistance aux carbapénèmes est un problème de santé publique majeur et améliorer l'utilisation des carbapénèmes est maintenant crucial. Bien que la population pédiatrique est particulière, il existe encore de peu de données chez les enfants.

Le but de cette étude était d'évaluer la conformité des prescriptions de carbapénèmes aux recommandations actuelles en pédiatrie. Nous avons mené une étude rétrospective sur une année (2019) dans un hôpital universitaire. Tous les enfants ayant reçu au moins une dose de carbapénèmes étaient inclus. La prescription des carbapénèmes était considérée comme appropriée quand elle était approuvée par un infectiologue de manière concomitante, ou conforme à une recommandation à posteriori, ou approuvée rétrospectivement par deux infectiologues indépendants, l'un formé au Canada, l'autre formé en France. Les objectifs secondaires de cette étude était d'étudier la réévaluation des prescriptions 72 heures après leur initiation et la possibilité de prescrire une alternative aux carbapénèmes. Nous avons recueilli 96 prescriptions de carbapénèmes (80 (83%), 10 (10%) et 6 (6%) pour le méropénème, l'imipénème et l'ertapénème respectivement) chez 75 patients (médiane 3 ans [0 ; 9], 34 garçons). Dans 61 cas, des bactéries ont été isolées incluant 19 (29%) entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), majoritairement *Escherichia coli* (n = 12, 63%) ou *Klebsiella pneumoniae* (n = 6, 32%). La plupart des prescriptions de carbapénèmes étaient considérées comme appropriées à leur initiation (n = 72, 75%) qu'elles soient empiriques (n = 54, 70%) ou documentées (n = 18, 95%). Les principales raisons du médecin pour prescrire un carbapénème étaient la mauvaise évolution du patient alors qu'il était traité par un autre antibiotique (n=33, 34%), la présence de facteurs de risque de bactéries

productrices de BLSE (n = 21, 20%), la sévérité de l'état clinique du patient (n = 22, 23%) ou la présence d'une neutropénie (n = 19, 20%).

Les traitements étaient désescaladés après 72 heures pour 31% des prescriptions. Une alternative aux carbapénèmes était possible dans 39% des prescriptions.

La majorité des prescriptions de carbapénèmes étaient considérées comme appropriées à leur initiation dans une cohorte pédiatrique rétrospective. 72 heures après l'initiation du carbapénème, environ deux tiers des prescriptions pourraient être optimisées avec une meilleure stratégie de désescalade des antibiotiques.