

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Julie SARLAT**

Le 16 Décembre 2021

**Facteurs de risque d'infections urinaires fébriles communautaires à germes résistants en pédiatrie et options thérapeutiques : étude rétrospective cas-témoins au CHU de Toulouse.**

Directrice de thèse : Dr TELLIER Stéphanie

**JURY**

Monsieur le Professeur DECRAMER Stéphane

Monsieur le Professeur ABBO Olivier

Monsieur le Docteur DUBOIS Damien

Madame la Docteure TELLIER Stéphanie

Monsieur le Docteur RICCO Lucas

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2020**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

**37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE**

**Doyen : Didier CARRIE**

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe**

**2<sup>ème</sup> classe**

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**Professeur Associé Médecine générale**

M. ABITTEBOUL Yves
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière**

Mme MALAVAUD Sandra
---------------------

## P.U. - P.H.

## P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe2<sup>ème</sup> classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
		<b>P.U. Médecine générale</b>	
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
		<b>Professeur Associé de Médecine</b>	
		M. BOYER Pierre	
			M. STILLMUNKES André

M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
		Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr CHICOULAA Bruno  
Dr FREYENS Anne  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila  
Dr. BOUSSIER Nathalie

## REMERCIEMENTS

### **AUX MEMBRES DU JURY**

#### **A ma directrice de thèse, Madame la Docteure TELLIER,**

Stéphanie, merci de m'avoir accompagné pendant ce travail de thèse et d'avoir répondu présente à toutes mes sollicitations. Tu es quelqu'un que j'admire tant sur le plan professionnel qu'humain.

Merci également pour ces 6 mois passés en néphro, ce semestre à vos cotés fut l'un des meilleurs de mon internat. Je suis ravie de poursuivre un peu plus mon apprentissage avec vous.

#### **A Monsieur le Professeur DECRAMER,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie.

Nous aurons l'occasion de travailler ensemble prochainement dans le service de néphrologie et j'en suis ravie. Soyez assuré de mon profond respect.

#### **A Monsieur le Professeur ABBO,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Ce fut un plaisir de travailler avec vous pendant ces 4 années d'internat. Merci pour votre disponibilité.

#### **A Monsieur le Docteur DUBOIS,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également d'avoir répondu à mes questions. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

#### **A Monsieur le Docteur RICCO,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ces moments passés aux urgences ou en Pédiatrie générale où j'ai apprécié apprendre à tes cotés. Merci pour ces relèves de garde bienveillantes malgré les petites bourdes de la nuit.

Et un énorme merci à **Caroline MUNZER** pour votre aide inestimable. Merci de votre réactivité, votre pédagogie et votre gentillesse.

## **A MA FAMILLE ET AMIS**

**A Adrien**, merci de partager ma vie au quotidien. Merci pour ton amour, tes petites attentions et tes bons ti plats. Vivement 2022 et nos aventures à venir.

**A mes parents**, mes « poto mitan »,

Merci d'être les parents que vous êtes, formidables. Merci pour votre amour et votre soutien indéfectibles.

A ma mamounette qui aurait pu passer le concours de P1 à ma place, tellement son engagement à mes cotés était extraordinaire. Et mon papounet, je revoie ces yeux humides le jour des résultats... J'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

**A mes fwè Tom et Tof**,

Merci d'avoir été des frères si parfaits (c'est la seule fois que je le dirais ;p ). Hâte de voir vos Juniors bientôt, mes supers belles-sœurs Sousou et Mymy au travail !!!!

**A ma mamie Josette**, j'espère que depuis notre petite Guadeloupe, tu seras fière de moi.

**A ma famille**,

Merci d'être là physiquement ou par la pensée.

Merci à ceux qui ont pu faire le déplacement (Titi, Isabelle, François, Soso), ça me va droit au cœur. Et merci à ma Belle-maman Florence d'être présente, ça me touche, vraiment.

**Aux copains de Gwada :**

Anna à nos belles années lycée et à celles à venir.

Aurore, merci d'avoir été une coloc parfaite et d'être une amie sur qui je peux compter.

Marion et Pierric, mes Biboo merci de m'avoir fait l'honneur d'être votre témoin, c'était un moment inoubliable. Hâte de voir ce que l'avenir nous réserve.

Mathildounette, merci de m'avoir tant fait rire au cours de ces années, contente de t'avoir retrouvée à Toulouse.

Ma petite filleule Cloé qui grandit plus vite que moi ;)

Mémé, ma voyageuse préférée.

Tracy, Joy, Pascaline vivement notre maison médicale en Guadeloupe !

**A ces belles rencontres Toulousaines au cours de l'externat:**

Les cop's de voyage Claire, Cécile et Auréliane. On sera passé par toutes les émotions lors de nos voyages et on en aura des histoires à raconter à nos petits enfants (enfin une en particulier, celle de cet excellent poisson... haha). Merci pour tous ces beaux moments !!

Mathilde « la rousse », une autre belle rencontre, même si tu es repartie dans ton Nord natal, c'est toujours un plaisir de te revoir.

**A mes copains d'internat :**

Ma promo girl power : mon double *Julie* aka JUL, 2 ans passés ensemble. Hâte que tu reviennes ! *Natacha*, ma première cointerne de galère, ça forge des liens solides la pneumo !

*Margaux* je garde un super souvenir de nos 3 stages ensemble. *Clem*, ma partenaire de souffrance. Dommage qu'on ne se soit pas découvert cette passion footing ensemble avant !! *Maëlle*, qu'est-ce qu'on aura rit pdt ce semestre en endoc, il nous fallait bien ça !

*Vicky* notre représentante de choc, tjrs là pour nous défendre, merci ! Et *Juliette*, j'aurais bien aimé partager un stage avec toi mais peut-être bientôt collègues en néphro !!

Et aussi à mes autres potos de cette grande famille qu'est la pédiatrie : mon duo pref *Maxou*, *Mel* (Vivement Janvier 2022 :p) *Aurélien* aka « Sergio », *Leati*, *Estelle*, *Marie*, *Manon*, *Léa*, *Olympe*, *Sarah*, *Marine*, *Fanny*, *Céline*, *Jihann*.

*Benj*, *Marion*, *Claire* (*JUL et Clem encore vous*), ce dernier semestre de réa était au top, merci pour tous ces fous-rires !

Sans oublier ma petite *Marie*, une psychiatre qui est venue se perdre en pédiatrie, merci d'avoir ensoleillé ce semestre d'endoc.

Et aussi aux voisins du 31400 (*Valérie*, *Francky*, *Marion*, *Samy*, *Benoit*, *Jessica*) qui sont rentrés dans ma vie en même temps qu'Adrien et avec qui ont déjà passé beaucoup de beaux moments, vivement les prochains à venir !

## **A CES BELLES RENCONTRES PROFESSIONNELLES**

Aux services de HE :

Aux chefs de clinique avec qui j'ai eu la chance de travailler *Marine*, *Céline*, *Virginie*, *Clémentine*, *Agnès*, *Bastien* (cœur cœur), *Cécile*, *Ariane*, *Adéla*, *Aytor*, *Rémi*, *Adéla* et *Clothilde* : merci d'avoir rendu cet internat plus agréable !

Merci également aux différentes équipes médicales dont j'ai croisé la route en néphro, pneumo, neuro, néonatal, réa, urgences, qui m'auront beaucoup inspiré.

Merci aux puéricultrices, infirmières, auxiliaires, secrétaires de B2, E2, PPR, PG, urgences, réa, néonatal, l'unité hivernale pour ces 4 ans passés souvent dans la bonne humeur malgré les difficultés.

Spéciale dédicace à *Francky*, merci pour ces bons plats qui ont égayé mes vendredis.

Au service de Tarbes : Merci pour ce beau semestre. Et surtout merci à *Coraline* auprès de qui j'ai énormément appris et apprécié travailler.

Enfin merci à tous ces « loulou », « ti chat », « choupinette » dont j'ai croisé la route et qui ont été une source de motivation au quotidien. Il n'y a pas un jour où vous ne m'aurez pas donné le sourire et pour cela je ne regrette pas d'avoir choisi cette voie.

*Ma dernière pensée va à mon oncle Tonton Gilles, qui n'aurait pas manqué de me taquiner sur ce nouveau statut de « docteurrrr ». Je te dédie ce travail.*

## ABREVIATIONS

AC : amoxicilline – acide clavulanique

AMX : amoxicilline

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATB : antibiotiques

ATCD : antécédent

BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

CAKUT : Anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (Congenital Anomalies of the Kidney and urinary tract)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : concentrations minimales inhibitrices

CTX : cotrimoxazole

C3G : Céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération

DIM : Département de l'Information Médicale

EBLSE : entérobactérie productrice d'une bêta-lactamase à spectre étendu

*E.Coli* : *Escherichia Coli*

FDR : facteur de risque

FQ : fluoroquinolones

GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

JPU : syndrome de la jonction pyélo-urétérale

MGUO : méga-uretère obstructif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PNA : Pyélonéphrite aigue

PT : pipéracilline-tazobactam

RVU : reflux vésico-urétéral

VUP : Valves de l'urètre postérieur

# TABLE DES MATIERES

<b>I- PRESENTATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>10</b>
1 - <u>INTRODUCTION</u> .....	10
2- <u>MATERIEL ET METHODE</u> .....	13
a) <i>Type d'étude</i> .....	13
b) <i>Population</i> .....	13
c) <i>Description des variables</i> .....	13
d) <i>Recueil des données</i> .....	14
e) <i>Analyses statistiques</i> .....	14
f) <i>Autorisations</i> .....	15
3 – <u>RESULTATS</u> .....	16
a) <i>Description de la population</i> .....	16
b) <i>Les facteurs de risques de PNA à EBLSE</i> .....	18
c) <i>Options thérapeutiques</i> .....	20
4- <u>DISCUSSION</u> .....	23
a) <i>Les facteurs de risque de PNA à EBLSE</i> .....	23
b) <i>Options thérapeutiques</i> .....	25
i. <i>Traitement probabiliste</i> .....	25
ii. <i>Traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme</i> .....	26
c) <i>Limites de cette étude</i> .....	27
5 - <u>CONCLUSION</u> .....	28
6 - <u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	29
<b>II) ARTICLE EN ANGLAIS .....</b>	<b>32</b>
<b>III) MISE A JOUR DU PROTOCOLE.....</b>	<b>58</b>

# I- PRESENTATION DE L'ETUDE

## 1 - INTRODUCTION

L'infection urinaire fébrile ou pyélonéphrite aiguë (PNA) est l'une des infections bactériennes la plus fréquente chez l'enfant. Une méta-analyse a montré que parmi les nourrissons présentant une fièvre sans autre symptôme, la prévalence des PNA était de 7% (1).

Des facteurs favorisants sont à prendre en compte comme le sexe, l'âge, les anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT) et les troubles fonctionnels urinaires.

La plupart des bactéries impliquées dans les PNA sont des entérobactéries, le plus souvent *Escherichia Coli* (*E.Coli*).

Depuis une dizaine d'années, l'émergence de bactéries résistantes dont les entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) devient une préoccupation importante partout dans le monde (2). En 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a considéré la résistance bactérienne comme une des 10 principales menaces pour la santé mondiale (3).

Les EBLSE ont été initialement décrites en 1983 et étaient isolées uniquement dans les services hospitaliers (4).

Mais désormais, de tels organismes se sont répandus dans le milieu communautaire et ont augmenté dangereusement, y compris chez des enfants parfois très jeunes (5). Ainsi *Birgy and al* ont estimé à 4,6% le portage fécal d'EBLSE chez les enfants Français âgés de six à vingt-quatre mois n'ayant jamais été hospitalisés (6).

Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont des enzymes caractérisées par leur capacité à inhiber l'action des bêta-lactamines à spectre étendu telles les céphalosporines et monobactames mais pas les carbapénèmes et céphamycines.

Les gènes codant ces BLSE sont contenus dans des plasmides, de l'ADN bactérien extra-chromosomique circulaire, capable de s'exprimer indépendamment de son hôte. La transmission horizontale de ces plasmides a permis leur diffusion rapide à travers le monde (7, 8). L'enzyme de type CTX-M est la bêta-lactamase la plus répandue parmi les BLSE. Cette dernière a été détectée dans le cadre d'infections nosocomiales et communautaires mais aussi chez des animaux de compagnie, d'élevage, dans l'environnement et certaines chaînes de production alimentaire (9, 10).

D'autre part, l'impact du développement des EBLSE dans le choix du traitement antibiotique probabiliste ou adapté est conséquent. En effet il a conduit à une augmentation de l'utilisation des carbapénèmes et donc à une augmentation des résistances à celles-ci (11, 12).

Ainsi, l'un des challenges actuels est de trouver des stratégies thérapeutiques permettant d'épargner l'utilisation des carbapénèmes.

Actuellement, les traitements oraux efficaces contre les EBLSE sont assez limités à cause d'une association fréquente à d'autres résistances notamment aux fluoroquinolones (FQ), à l'amoxicilline (AMX) et au cotrimoxazole (CTX) (13, 14).

Un traitement oral serait avantageux pour diminuer les hospitalisations et leurs impacts sanitaires, économiques et sociaux et permettrait de diminuer la pression de sélection de résistance aux traitements intraveineux. C'est pourquoi de nouvelles associations de traitements oraux telles que l'association amoxicilline – acide clavulanique (AC) et céphalosporine orale sont de plus en plus utilisées avec de bons résultats (15-17).

Afin de comprendre les modifications épidémiologiques et résoudre les difficultés thérapeutiques en lien avec le développement des EBLSE, différentes études ont été menées pour analyser les facteurs de risque (FDR) d'infection urinaire à EBLSE essentiellement chez l'adulte (18-22). Peu de données sont disponibles en population pédiatrique (5, 23-26).

Le but de cette étude est d'établir des FDR de développer une PNA communautaire causée par des EBLSE parmi les enfants hospitalisés à l'hôpital de Toulouse.

Les objectifs secondaires sont d'analyser les différentes options thérapeutiques utilisées en traitements probabiliste et définitif ainsi que leur efficacité.

## **2- MATERIEL ET METHODE**

### **a) Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective cas-témoins monocentrique réalisée à l'Hôpital des Enfants de Toulouse entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2016 et le 31 Décembre 2020.

### **b) Population**

Sur cette période de cinq ans, nous avons inclus tous les patients âgés de zéro à quinze ans hospitalisés à l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse pour la prise en charge d'une PNA.

Le département de l'information médicale (DIM) nous a fourni la liste de ces patients grâce au système de codage des séjours.

Nous avons exclus les patients hospitalisés initialement pour un autre motif ayant contracté une PNA en cours d'hospitalisation et les erreurs de codage.

Ensuite, nous avons identifié les PNA causées par des EBLSE, constituant le groupe « cas ».

Le groupe « contrôle » regroupant les enfants traités pour une PNA à germes non EBLSE a été tiré au sort avec un appariement sur l'âge et l'année de diagnostic.

Nous avons sélectionné au hasard trois témoins pour un cas afin d'obtenir une puissance suffisante.

### **c) Description des variables**

Pour chaque patient nous avons étudié les données suivantes comme potentiels FDR de PNA à EBLSE : le sexe ; la prise d'antibiotiques (ATB) dans les trois mois précédents ; la prise d'ATB dans les trois à six mois précédents ; une hospitalisation dans les trois mois précédents ; une hospitalisation en soins intensifs ou réanimation dans les trois mois précédents ; une récurrence de PNA quel que soit le délai ; un voyage en zone de forte endémie d'EBLSE dans les trois mois précédents (Asie, Afrique du Nord, Moyen-Orient) ; un antécédent (ATCD) d'infection à une bactérie résistante ; l'allaitement maternel actuel ou un antécédent d'allaitement maternel chez les moins d'un an ; le métier des parents comme personnel soignant ; la présence d'une CAKUT ; les antécédents de chirurgie urologique ; l'antibioprophylaxie ; le nombre de jours de fièvre avant l'initiation du traitement ; la CRP.

D'autres données ont été collectées pour une analyse descriptive de ces groupes : la sensibilité aux antibiotiques AMX, AC, FQ, CTX, amikacine, pipéracilline-tazobactam (PT), carbapénèmes, association AC - céfixime ; le traitement intraveineux probabiliste ; la durée d'hospitalisation ; la durée du traitement intraveineux ; les complications ; le relai par voie orale et une ré hospitalisation dans le mois suivant pour une PNA au même germe.

#### **d) Recueil des données**

Pour recueillir les données, nous avons utilisé le dossier médical numérique via le logiciel Orbis®, mais aussi le dossier médical papier sorti des Archives du CHU de Toulouse.

Les antibiogrammes ont été obtenus par méthode automatisée (carte VITREK®2). En cas de résultats douteux, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) étaient obtenues par diffusion sur milieu gélosé. Les résultats étaient interprétés à l'aide du référentiel du comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens EUCAST. La sensibilité à l'association AC-céfixime a été obtenue par la méthode E-Test.

Pour classifier les malformations des voies urinaires, nous avons récupéré toutes les données d'imagerie contenues dans les dossiers médicaux (échographie, cystographie, scintigraphie MAG3, IRM).

Toutes les données ont été anonymisées.

#### **e) Analyses statistiques**

Les statistiques descriptives ont été reportées sous forme de pourcentages et de fréquences pour les variables qualitatives alors que les moyennes et écart-types ont été utilisés pour les variables quantitatives.

Pour analyser les pourcentages, les tests statistiques utilisés étaient les tests de Chi-2 ou de Fischer en fonction des effectifs alors que pour les moyennes et écart-types nous avons utilisé le test de Student t : t-test.

Nous avons estimé des Odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) pour chaque FDR potentiel. Ces OR ont toujours été ajustés sur l'âge et l'année de diagnostic qui étaient les deux variables d'appariement : ils ont été estimés par des régressions logistiques non conditionnelles.

Nous avons ensuite étudié chez les témoins, les relations entre les différentes variables d'intérêt permettant ainsi de mettre en évidence des facteurs de confusion potentiels et de comprendre les mécanismes sous-jacents avant de modéliser.

Enfin, nous avons étudié la relation entre les PNA à EBLSE et les différentes variables d'intérêt dans un modèle multi varié en utilisant celles statistiquement significatives, celles reconnues par la littérature mais non retrouvées dans notre échantillon ainsi que les variables d'appariement.

Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pas à pas descendant en utilisant un test de Wald pour l'élimination des variables.

Une valeur  $p$  inférieur à 0,05 était considérée comme statistiquement significative pour tous les tests utilisés.

Enfin, ces statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (Version 9.4, Cary, NC, USA).

#### **f) Autorisations**

En accord avec la Loi de bioéthique Française (Code de santé Publique), cette étude rétrospective basée sur l'utilisation de données de santé a été déclarée et sa méthodologie est conforme à la MR004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés Française (CNIL).

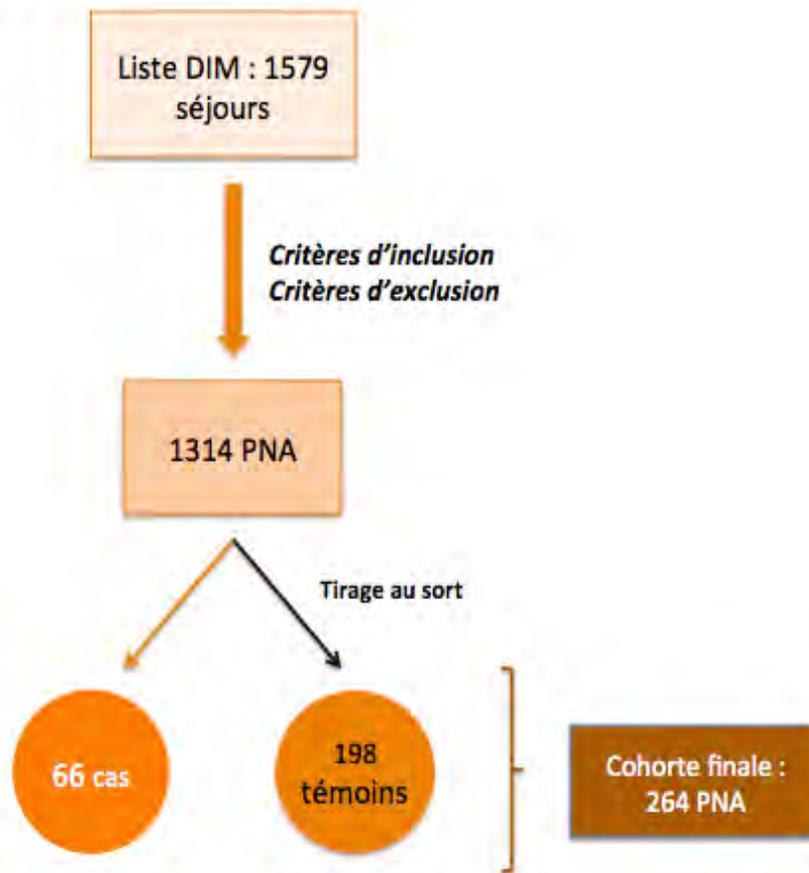
Cette étude a été notifiée dans le registre interne du CHU de Toulouse sous la référence *RnIPH2021-107*.

### 3 – RESULTATS

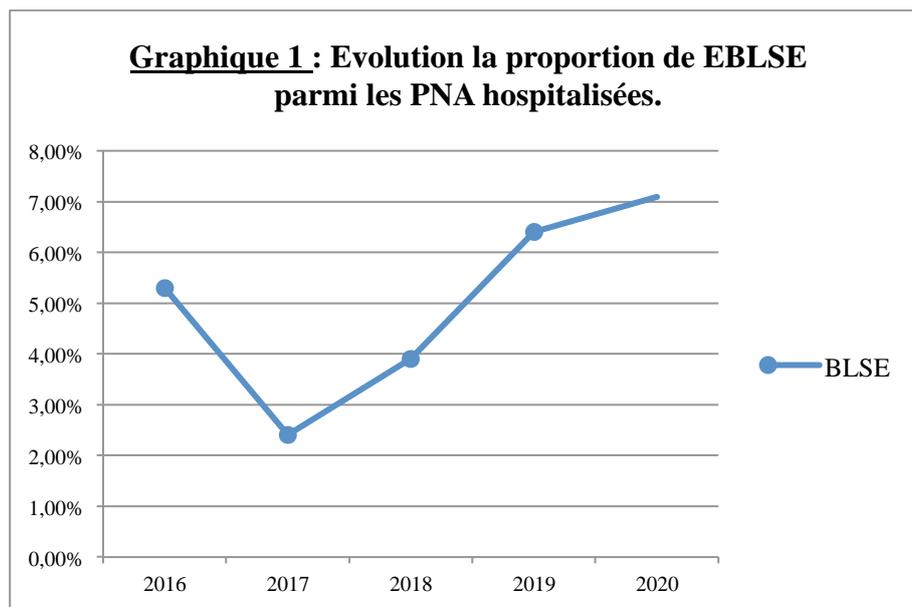
#### a) Description de la population

La liste fournie par le DIM comportait 1579 séjours pouvant correspondre au diagnostic de PNA. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, une cohorte de 1314 PNA a été dégagée. Sur les cinq ans, 66 PNA à EBLSE (5% des PNA) ont été répertoriées définissant le groupe « cas ». Le groupe « témoins » constitué de PNA à germes non résistants a été tiré au sort et comprenait 198 PNA (ratio 1 cas pour 3 témoins). Ainsi, une cohorte finale de 264 PNA a été étudiée (figure 1).

**Figure 1 : Flow chart**

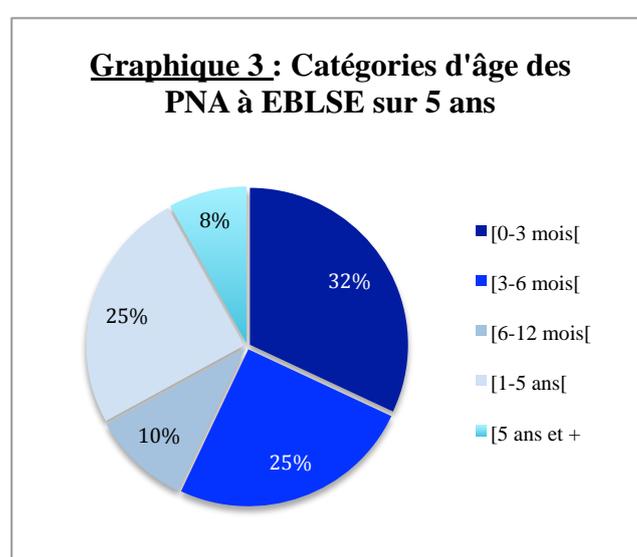
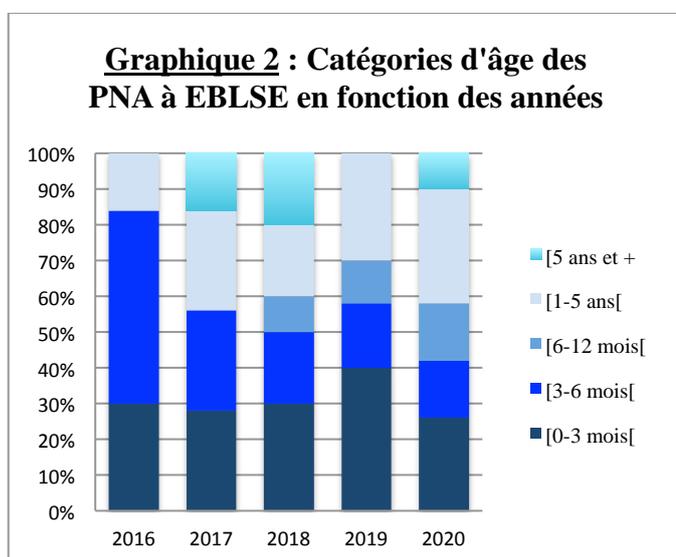


Concernant la proportion de PNA à EBLSE, on notait une tendance à l'augmentation ces trois dernières années : 5.3% en 2016 ; 2.4% en 2017 ; 3.9% en 2018 ; 6.4% en 2019 ; 7% en 2020 (Graphique 1).



Concernant l'âge dans le groupe PNA à EBLSE, il y avait une forte proportion de patients très jeunes. Deux tiers des patients avaient moins de 1 an (67%) et plus de la moitié moins de 6 mois (57%). La proportion des nourrissons de moins 3 mois avoisinait les 30 % chaque année (32% sur les cinq ans).

Les graphiques 2 et 3 illustrent ces données.



Dans le groupe PNA à EBLSE le germe très largement majoritaire était *E.Coli* (n = 54 soit 82%) devant les entérobactéries du groupe 3 (n = 8 soit 12%) regroupant les germes suivants: *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* et *Citrobacter freundii*. Les entérobactéries du groupe 2 où l'on retrouvait les *Klebsiella spp* et *Citrobacter koseri*

représentaient 6% de l'effectif (n = 4).

Dans le groupe témoin, le germe également très largement majoritaire était *E.Coli* (n = 157 soit 79%), suivi des *entérocoques* (n = 14 soit 7%) et des *entérobactéries* du groupe 2 (n = 7 soit 4%).

#### **b) Les facteurs de risque de PNA à EBLSE**

Les FDR de développer une PNA à EBLSE retrouvés de manière significative dans cette étude étaient : une antibiothérapie dans les trois mois précédents (OR 2.4 [1.4 – 4.3] ;  $p < 0.0018$ ) ; une hospitalisation dans les trois mois précédents (OR 3.8 [2.1 – 6.9] ;  $p < 0.001$ ) ; une hospitalisation en réanimation dans les trois mois précédents (OR 3.7 [1.4 – 10.2] ;  $p < 0.016$ ) ; une récurrence de PNA quelque soit le délai (OR 1.8 [1.1 - 3.3] ;  $p < 0.042$ ) ; un voyage en zone de forte endémie dans les trois mois précédents ( $p < 0.003$ ) ; un antécédent d'infection à germe résistant (OR 49 [5 – 311] ;  $p < 0.001$ ) ; une CAKUT (OR 2 [1.1 – 3.6] ;  $p < 0.018$ ) ; l'antibioprophylaxie (OR 9.4 [1 – 91.8] ;  $p < 0.045$ ) ; le nombre de jour de fièvre avant le diagnostic (OR 1.2 [1.0 - 1.4] ;  $p < 0.03$ ).

Parmi les uropathies malformatives, celles retrouvées comme FDR significatif étaient : le syndrome de la jonction pyélo-urétérale (JPU) (OR 17 [1.9 – 148] ;  $p < 0.04$ ) et le méga-uretère obstructif (MGUO) (OR 3.9 [1.1 – 15.2] ;  $p < 0.04$ ).

En analyse multivariée, les FDR indépendants étaient : une hospitalisation dans les trois mois précédents (ORa 3.6 [1.9 - 6.9]), un antécédent d'infection à germe résistant (ORa 20.9 [5 – 311]) et le nombre de jour de fièvre avant le diagnostic (ORa 1.3 [1.1 - 1.6]).

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau numéro 1.

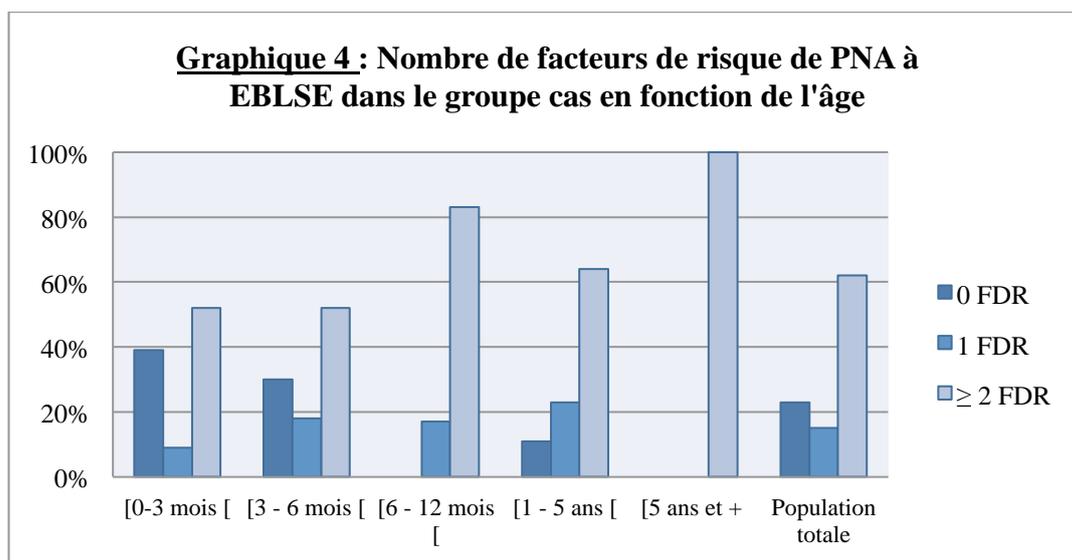
**Tableau 1 : facteurs de risque de PNA à EBLSE**

Variables qualitatives			Analyse univariée			Analyse multivariée*	
			Pourcentage (N)	P Value	OR	95% IC	ORa
		BLSE +	BLSE -				
Sexe masculin		59 (39)	55.5 (110)	ns			
ATB dans les 3 mois précédents		51.5 (34)	30.3 (60)	0.0018	2.4	1.4 – 4.3	
ATB dans les 3 à 6 mois précédents		23.1 (15)	14.4 (28)	ns			
Hospitalisation dans les 3 mois		53 (35)	22.7 (45)	< 0.001	3.8	2.1 – 6.9	3.6 1.9 - 6.9
Hospitalisation en soins intensifs ou réanimation dans les 3 mois précédents		13.6 (9)	4 (8)	0.016	3.7	1.4 – 10.2	
Récidive de PNA		39.4 (26)	26.2 (52)	0.042	1.8	1.1 - 3.3	
Voyage en zone d'endémie dans les 3 mois		6 (4)	0 (0)	0.003			
ATCD d'infection à germe résistant		16.7 (11)	0,5 (1)	< 0.001	49.4	5 – 311	20.9 2.5 – 172.4
Métier des parents : personnel soignant		12.5 (8)	7.2 (14)	ns			
Allaitement maternel actuel (chez les moins d'un an)		36.4 (16)	44.7 (59)	ns			
Antécédent d'allaitement maternel (chez les moins d'un an)		68.2 (30)	61.8 (81)	ns			
CAKUT		10,1 (28)	26.9 (53)	0,018	2	1.1 – 3.6	
Type	Reflux vésico-urétéral (RVU)	18.2 (12)	13.2 (26)	ns			
	JPU	7.6 (5)	0,5 (1)	0.004	17	1.9 – 148	
	MGUO	7.6 (5)	2 (4)	0.04	3.9	1.1 – 15.2	
	Système double	6 (4)	7.1 (14)	ns			
	Valves de l'urètre postérieur (VUP)	0 (0)	1.4 (3)	ns			
ATCD de chirurgie urologique		6 (4)	4.2 (11)	ns			
Antibioprophylaxie		4.5 (3)	0,5 (1)	0,049	9,4	1 – 91.8	
Variables quantitatives		Moyenne (écart-type)					
Valeur de la CRP		97.2 (102.5)	89.8 (77.3)	ns			
Nombre de jour de fièvre avant le diagnostic		2.0 (2.0)	1.5 (1.6)	0.03	1.2	1.0 - 1.4	1.3 1.1 - 1.6

\*OR aussi ajusté aux variables d'appariement « âge » et « années de diagnostic »

Dans le groupe de PNA à EBLSE, certains n'avaient aucun FDR prédictif parmi ceux retrouvés dans cette étude.

En effet près d'un patient sur quatre (23%) était concerné et ce de façon plus importante chez les nourrissons de moins de 6 mois : 39% chez les 0-3 mois et 30% chez les 3 - 6 mois. Ces données sont présentées dans le graphique 4.



### c) Options thérapeutiques

Sur toute la cohorte, l'antibiothérapie initiale d'une PNA était dans la majorité des cas une bithérapie céphalosporine de 3<sup>e</sup> Génération (C3G) associée à de l'amikacine (74%), et ce quel que soit l'âge.

La monothérapie par amikacine était très peu utilisée en traitement probabiliste, y compris chez les plus grands enfants (12% chez les 1 à 5 ans, et aucun chez les plus de 5 ans).

Le tableau numéro 2 résume la prise en charge en fonction de l'âge.

**Tableau 2 : Antibiothérapie probabiliste en fonction de l'âge.**

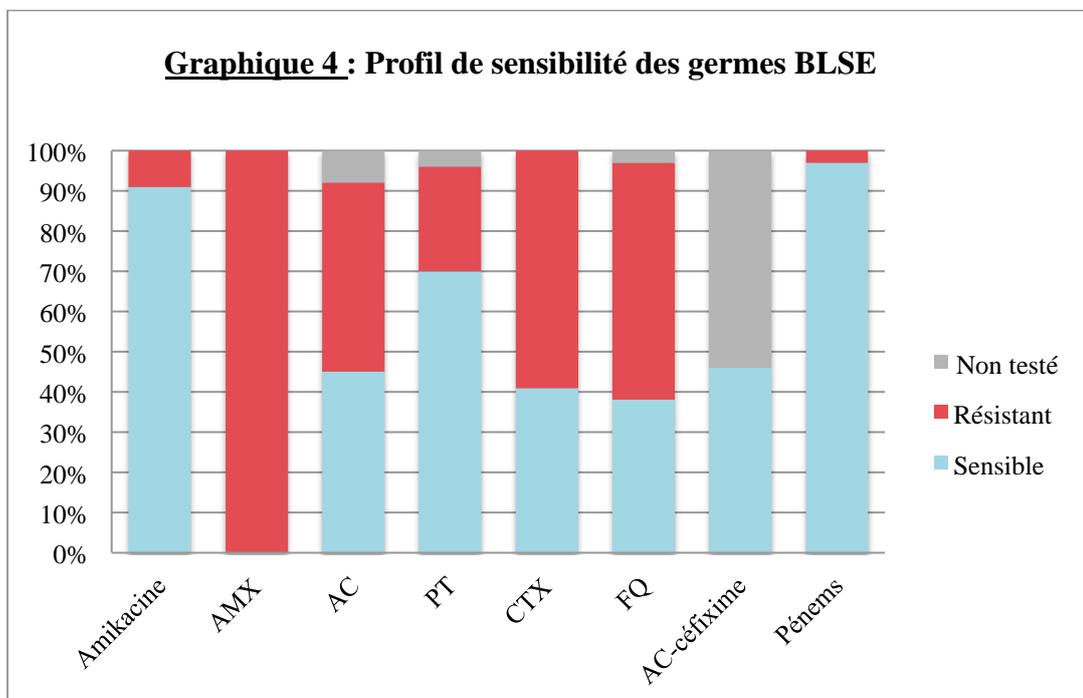
	Bithérapie C3G + amikacine	Monothérapie C3G	Monothérapie amikacine	Autre	
0 - 3 mois	76 (90 %)	4 (5%)	1 (1%)	3 (4%)	84
3 - 6 mois	60 (88 %)	5 (7%)	0	3 (5%)	68
6 - 12 mois	15 (62 %)	3 (13%)	2 (8%)	4 (17%)	24
1 - 5 ans	32 (47 %)	11 (16%)	8 (12%)	17 (25%)	68
> 5 ans	13 (65%)	1 (5%)	0	6 (30%)	20
Total	196 (74%)	24 (9%)	11 (4%)	33 (13%)	264

Concernant la durée d'hospitalisation, dans le groupe témoin la durée moyenne était de 3,8 jours alors que dans le groupe de cas elle était de 4,8 jours avec une différence significative ( $p 0,008$ ). De même la durée de traitement intraveineux était plus longue dans le groupe de PNA à EBLSE (moyenne 4,8 jours) que dans le groupe de PNA non EBLSE (moyenne 3,5 jours) ( $p 0,0005$ ).

Concernant le profil de sensibilité aux antibiotiques dans le groupe PNA à EBLSE, 90% étaient sensibles à l'amikacine, 70% au PT, 40% au CTX et 38% aux FQ.

L'association AC - céfixime n'avait été testée que chez 30 patients EBLSE (soit 46%) et ils étaient tous sensibles à ce traitement.

Enfin nous n'avons recensé qu'un seul cas de résistance aux carbapénèmes (Graphique 4).



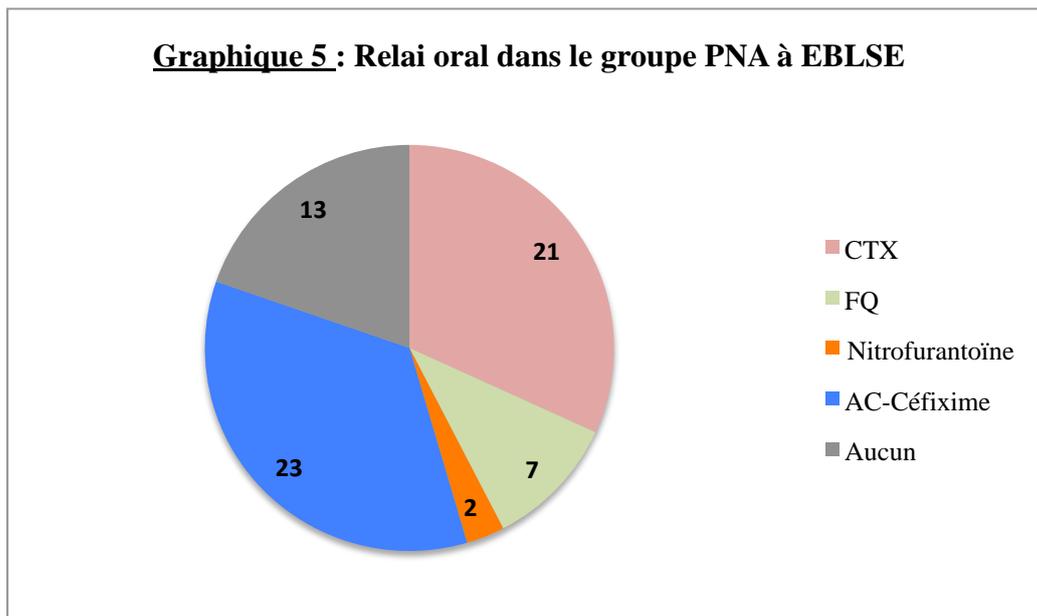
Concernant le relai oral dans le groupe PNA à EBLSE, 53 patients sur 66 (80%) ont pu bénéficier d'un traitement per os adapté à l'antibiogramme permettant une sortie d'hospitalisation. Le choix de l'antibiotique est présenté sur le graphique 5.

Parmi les 13 patients traités par voie intraveineuse seule, 3 enfants présentaient des complications de leur PNA (2 pyonéphroses et 1 malaise grave), 1 patient présentait des comorbidités sévères associées justifiant ce choix thérapeutique, 8 patients n'avaient pas d'alternatives possibles à un traitement oral sur l'antibiogramme mais l'association AC -

céfixime n'avait pas été testée.

Enfin un patient présentait une possibilité de traitement oral mais le choix médical était une poursuite du traitement intraveineux sans raison évidente.

Chez ces 13 patients traités exclusivement par voie intraveineuse, 6 ont reçu un traitement par carbapénème, 5 par PT, 1 par CTX et 1 par amikacine. Les durées de traitement variaient de 5 à 14 jours.



Pour finir, dans ce groupe de patients présentant une PNA à EBLSE, 3 cas de récurrences précoces ré-hospitalisés dans le mois suivant pour une PNA au même germe ont été recensés. Ces patients avaient tous bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste par C3G et amikacine. Par la suite, un patient avait bénéficié d'un relai oral par CTX, un par l'association AC-céfixime et un n'avait été traité que par voie intraveineuse avec un relai par PT.

## **4- DISCUSSION**

Le but de cette étude était de souligner l'émergence en population pédiatrique d'infections à germes résistants acquises en milieu communautaire telles que les PNA à EBLSE.

En effet dans cette étude monocentrique réalisée à l'Hôpital des Enfants du CHU de Toulouse, la proportion de telles infections a tendance à augmenter d'une année sur l'autre.

### **a) Les facteurs de risque de PNA à EBLSE**

Certains FDR retrouvés dans cette étude et également évoqués dans la littérature (23, 24) comme les antécédents d'hospitalisation en service conventionnel, en réanimation et une récurrence de PNA suggèrent que certains enfants acquièrent les EBLSE durant un processus de soins hospitaliers et deviennent par la suite un réservoir communautaire d'EBLSE.

De même, un voyage en zone d'endémie constitue une variable significative dans notre étude, confirmant les données de la littérature (27, 28).

Les patients se contaminent via la nourriture ou l'eau le plus souvent et deviennent porteurs asymptomatiques. Ils constituent à leur retour de voyage un réservoir communautaire d'EBLSE.

*Arcilla and al* (29) ont montré en population adulte un taux de colonisation de 75% lors d'un retour de voyage d'Asie du Sud et de 40-50% pour l'Afrique du Nord et le reste de l'Asie. La durée moyenne de ce portage était de 1 mois mais pouvait durer jusqu'à 1 an après le retour de voyage.

Le second mécanisme d'acquisition d'EBLSE semble être la pression de sélection des antibiotiques. En effet un des FDR retrouvé dans cette étude est une antibiothérapie dans les trois mois précédents. Nous n'avons pas précisé la classe d'antibiotique administré mais plusieurs études s'accordent sur l'utilisation des céphalosporines (22, 23, 25). Les résultats divergent pour l'amikacine, la pénicilline et les FQ (22-24).

Le délai entre l'antibiothérapie et le risque de développer une infection à EBLSE diffère également. Dans notre étude seule la prise d'antibiotique dans un délai de 3 mois exposait à un risque de PNA à EBLSE de manière significative.

Concernant l'utilisation d'une antibioprophylaxie, les données de la littérature sont discordantes et son intérêt est discuté. Le choix de l'antibiotique pourrait avoir un impact sur

le développement de germes multi-résistants (30)(31).

Dans notre étude, l'antibioprophylaxie multipliait le risque de développer une PNA à EBLSE de 6,4 (IC 95% 2,7- 15.6) mais cette variable était à la limite de la significativité du fait d'un nombre de patient insuffisant. Cela traduit une pratique finalement peu réalisée dans notre centre. Les patients recevant une antibioprophylaxie présentaient une CAKUT avec des infections urinaires récidivantes, eux mêmes considérés comme FDR de PNA à EBLSE. Cela constituait donc des facteurs confondants.

Des stratégies chirurgicales comme la posthémectomie peuvent aussi être discutées notamment à la place de l'antibioprophylaxie pour diminuer l'incidence des PNA chez les nourrissons masculins présentant une CAKUT ou des IU à répétition (32, 33).

D'autre part dans notre étude, les patients porteurs de CAKUT avaient un risque significatif de PNA à EBLSE. Cela peut s'expliquer par un sur risque connu de PNA en cas de malformations (34, 35) et donc d'hospitalisations, d'antibiothérapies répétées et de modification du microbiote urinaire.

Ainsi, parmi les CAKUT, celles retrouvées comme FDR de PNA à EBLSE sont la JPU et le MGUO. Ce sont des anomalies très pourvoyeuses de PNA du fait du mécanisme d'obstruction à l'origine de ces infections.

Les VUP ne sont pas significativement reconnues comme FDR sans doute à cause de trop petits effectifs. De même le RVU qui est la CAKUT la plus fréquente n'est pas associé à un risque significatif de PNA à EBLSE dans cette étude. Ceci peut s'expliquer par l'inclusion de tous les grades de RVU dans l'analyse et non pas uniquement les grades III, IV et V les plus infectiogènes.

Enfin l'une des pistes explorées dans notre étude était une transmission familiale de ces EBLSE. En effet la présence de ces germes chez de très jeunes nourrissons souvent indemnes de toute antibiothérapie ou d'hospitalisation suggère une transmission dans leur environnement familial. Les trois variables testées dans ce sens, métier des parents et allaitement maternel actuel ou passé dans l'hypothèse d'une transmission mère-enfant, ne se sont pas révélées être des FDR significatifs. Cependant, dans cette étude, la proportion non négligeable de PNA à EBLSE chez les moins de 3 mois (35%) et le taux de PNA à EBLSE sans facteur de risque retrouvé (23%) notamment chez les moins de 3 mois (39%) incitent à tester d'autres variables environnementales et familiales dans ces populations.

Au vu de l'ensemble de ces FDR de PNA à EBLSE plusieurs recommandations peuvent être dégagées :

- une utilisation raisonnable des ATB en médecine de ville et hospitalière
- une attention plus particulière aux enfants porteurs d'une CAKUT à risque de PNA et de récurrence. Chez ses patients, il conviendrait d'être d'autant plus rigoureux dans le diagnostic de PNA afin de ne pas les sur traiter (éviter le recueil sur poche et privilégier le recueil par sondage ou miction spontanée par exemple).
- des protocoles d'isolement des patients à haut risque d'EBLSE et leur dépistage systématique en cas d'hospitalisation afin de ne pas contaminer d'autres patients (notamment les retours de voyage en pays endémiques et les antécédents d'infections à germes résistants).
- une hygiène renforcée au domicile notamment avec un lavage des mains efficace.

## **b) Options thérapeutiques**

### *i. Traitement probabiliste.*

Les recommandations Françaises actuelles de prises en charge des PNA de l'enfant ont été mises à jour en 2014 par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) (36).

Elles préconisent pour le traitement probabiliste des infections urinaires fébriles ou PNA :

- une hospitalisation systématique pour les nourrissons de moins de 3 mois (à risque augmenté de bactériémie), les sepsis et les uropathies sévères (RVU de haut grade et pathologie obstructive). Le traitement initial doit alors associer une C3G à de l'amikacine.

- Pour les autres patients :

\* En cas de traitement intraveineux initial, une monothérapie par amikacine ou C3G pendant 2 à 4 jours doit être débuté suivi d'un relai oral adapté à l'antibiogramme.

\* En cas de traitement oral d'emblée un traitement par céfixime doit être privilégié.

Dans notre étude, nous constatons que parmi les nourrissons de plus de trois mois et les enfants hospitalisés pour une PNA, peu ont bénéficié d'une monothérapie.

Pourtant l'amikacine semble être une bonne alternative aux C3G dans le traitement des PNA du fait d'une très bonne pénétrance dans le parenchyme rénal avec des concentrations très largement supérieures aux CMI et d'une meilleure sensibilité.

Cette réticence à la prescription de ce traitement seul peut s'expliquer par une utilisation peu habituelle en monothérapie dans d'autres indications (du fait de concentrations tissulaires trop faibles), le peu d'études cliniques dans la littérature et la crainte d'effets indésirables notamment de néphrotoxicité et d'ototoxicité en cas de traitement prolongé.

Concernant ce dernier point, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) suggère que ce risque est faible pour les doses inférieures à 30 mg/kg toutes les 24h pendant moins de 5 à 7 jours (37).

*Poey and al* (38) ont montré sur une étude rétrospective une bonne efficacité du traitement probabiliste par amikacine seul : sur les 90 patients analysés, seul 1 avait nécessité un changement de traitement. Les posologies utilisées étaient de 25mg/kg en une injection par jour pendant 3 jours en moyenne (maximum 4 jours). Il n'y a pas eu d'effets indésirables notables.

Le traitement probabiliste par une monothérapie amikacine pour les patients de plus de 3 mois, sans signes de sepsis et sans uropathie sévère, pourrait donc être utilisée plus largement afin d'épargner les C3G.

Ceci est conforté par une efficacité conservée chez les EBLSE puisque dans notre étude le taux de sensibilité était supérieur à 90%.

## ***ii. Traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme***

Dans notre étude, 80% des patients (53 sur 66) présentant une PNA à EBLSE ont pu bénéficier d'un relai oral permettant une sortie d'hospitalisation.

8 patients n'avaient pas d'alternative orale avec une sensibilité suffisante mais ceux-ci n'avaient pas été testés pour l'association AC-céfixime.

Parmi les 23 patients ayant bénéficié d'un relai oral par AC-céfixime, seul un malade a été réhospitalisé dans le mois pour une récurrence de PNA au même germe. Ces données suggèrent une bonne efficacité de cette option thérapeutique.

Dans la littérature, plusieurs études ont montré *in vitro* que l'acide clavulanique permettait dans certains cas de rétablir une sensibilité suffisante aux C3G notamment pour les *E.Coli* et les *Klebsiella spp* (39, 40).

Quelques études ont montré son efficacité *in vivo* (16) mais les données dans la littérature restent pauvres.

Ainsi dans une publication très récente *Lignières et al* ont étudié de manière rétrospective

dans une cohorte d'enfants français de moins de 18 ans l'efficacité du traitement par AC-céfixime dans le cadre d'une PNA à EBLSE. 89 patients soit 44% de l'effectif avaient reçu ce traitement. Le taux de rechute à un mois (3 patients) n'était pas différent statistiquement des groupes traités par FQ et CTX (17).

Au vu de la bonne efficacité de la combinaison AC-céfixime sur les germes BLSE, on pourrait imaginer que, dans les régions où la proportion d'EBLSE responsables de PNA est supérieure à 10%, cette association devienne la première ligne de traitement probabiliste de la PNA de l'enfant traité en ambulatoire.

Par ailleurs, en l'absence d'alternative orale, certains auteurs proposent de privilégier un traitement intraveineux par amikacine aux Carbapénèmes en traitement définitif de ces PNA à EBLSE (41-43). La durée de l'antibiothérapie reste encore à préciser.

Dans notre étude seul un patient avait bénéficié d'un traitement définitif par amikacine pendant une durée de 5 jours. Il n'y a pas eu de récurrence précoce.

### **c) Limites de cette étude**

Notre étude a ses limites. Premièrement, certaines données étaient manquantes dans les dossiers médicaux, aléa fréquent des études rétrospectives.

Ensuite, nous n'avons pas contesté le diagnostic de PNA lorsque celui-ci était posé. Un certain nombre de patients a donc pu être inclus alors que les critères diagnostiques selon les recommandations du GPIIP n'étaient pas réunis.

Enfin, certains effectifs étaient faibles et ne permettaient pas de mettre en évidence des différences significatives entre les deux groupes.

## 5- CONCLUSION

L'incidence des PNA à EBLSE en milieu communautaire chez des enfants parfois très jeunes semble augmenter et cela complique leur prise en charge.

L'identification de FDR aide à comprendre les mécanismes d'émergence des EBLSE et permet d'instaurer certaines stratégies visant à limiter leur propagation.

Dans ce sens, de nouvelles options thérapeutiques semblent se dégager comme la monothérapie par amikacine en traitement probabiliste des PNA de l'enfant hospitalisé et le relai oral par AC-céfixime pour les PNA à EBLSE.

Bien que ces options thérapeutiques soient séduisantes, elles nécessitent des études de plus grande ampleur.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

24.11.2021

Professeur S. DECFAMER  
Néphrologie - Médecine Interne  
Hôpital des Enfants  
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

## **6- BIBLIOGRAPHIE**

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2008;27(4):302-8.
2. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* mars 2008;8(3):159-66.
3. World Health Organization. Ten Threats to Global Health in 2019. Available online: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (accessed on 18 December 2020).
4. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* déc 1983;11(6):315-7.
5. Hu YJ, Ogyu A, Cowling BJ, Fukuda K, Pang HH. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1 juill 2019;97(7):486-501B.
6. Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in French children. *BMC Infect Dis.* 21 nov 2012;12:315.
7. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 12 juill 2021;3(3):dlab092.
8. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bingen E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Archives de Pédiatrie.* nov 2012;19:S93-6.
9. Bergšpica I, Kaprou G, Alexa EA, Prieto M, Alvarez-Ordóñez A. Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* in Pigs and Pork Meat in the European Union. *Antibiotics.* 7 oct 2020;9(10):678.
10. Liu CM, Stegger M, Aziz M, Johnson TJ, Waits K, Nordstrom L, et al. *Escherichia coli* ST131- *H 22* as a Foodborne Uropathogen. Mobley HLT, Ravel J, éditeurs. *mBio* [Internet]. 5 sept 2018 [cité 8 nov 2021];9(4). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00470-18>
11. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med Microbiol.* 2013. 62 : 499-513.
12. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* oct 2011;17(10):1791-8.
13. Prakash V, Lewis JS, Herrera ML, Wickes BL, Jorgensen JH. Oral and Parenteral Therapeutic Options for Outpatient Urinary Infections Caused by *Enterobacteriaceae* Producing CTX-M Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2009;53(3):1278-80.
14. Sidjabat HE, Paterson DL. Multidrug-resistant *Escherichia coli* in Asia: epidemiology and management. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 4 mai 2015;13(5):575-91.
15. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall M, Kortmann W, Verlind J, Mulder F, Scharringa J, et al. Cefibuten plus amoxicillin-clavulanic acid for oral treatment of urinary tract infections with ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: a retrospective observational case-series. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2018;37(10):2021-5.

16. Al-Tamimi M, Abu-Raideh J, Albalawi H, Shalabi M, Saleh S. Effective Oral Combination Treatment for Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist*. oct 2019;25(8):1132-41.
17. Lignieres G, Birgy A, Jung C, Bonacorsi S, Levy C, Angoulvant F, et al. Relay oral therapy in febrile urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French multicenter study. Karunasagar I, éditeur. *PLoS ONE*. 16 sept 2021;16(9):e0257217.
18. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. avr 2006;57(4):780-3.
19. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *International Journal of Infectious Diseases*. mai 2015;34:79-83.
20. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2004;23(3):163-7.
21. Tüzün T, Sayın Kutlu S, Kutlu M, Kaleli İ. Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Turk J Med Sci*. 8 août 2019;49(4):1206-11.
22. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier J-P, Caillon J, Beaudeau F, et al. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing *Escherichia coli* Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 3 nov 2020;13:3945-55.
23. Fan N-C, Chen H-H, Chen C-L, Ou L-S, Lin T-Y, Tsai M-H, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*. oct 2014;47(5):399-405.
24. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. mai 2010;25(5):919-25.
25. Amin O, Prestel C, Gonzalez MD, et al. Urinary tract infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Bacteria: Case control study. *Pediatr Inf Dis J*. 2020; 39:211-216.
26. Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Urinary tract infection caused by community-acquired extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in infants. *Jornal de Pediatria*. mai 2017;93(3):260-6.
27. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect*. déc 2008;57(6):441-8.
28. Woerther P-L, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *Journal of Travel Medicine*. avr 2017;24(suppl 1):S29-34.
29. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. janv 2017;17(1):78-85.

30. Alsubaie SS, Barry MA. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract.* déc 2019;38(4):441-54.
31. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 avr 2019;4:CD001534.
32. Twaij M. Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors. *J R Soc Promot Health.* déc 2000;120(4):220-6.
33. Isac R, Basaca D-G, Olariu I-C, Stroescu RF, Ardelean A-M, Steflea RM, et al. Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens Causing Urinary Tract Infections in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. *Children (Basel).* 8 juill 2021;8(7):585.
34. Cohen R, Raymond J, Faye A, Gillet Y, Grimprel E, Société française de pédiatrie, et al. [Management of urinary tract infections in children. Recommendations of the Pediatric Infectious Diseases Group of the French Pediatrics Society and the French-Language Infectious Diseases Society]. *Arch Pediatr.* juin 2015;22(6):665-71.
35. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. ANSM. 2011.
36. Poey N, Madhi F, Biscardi S, Béchet S, Cohen R. Aminoglycosides Monotherapy as First-Line Treatment for Febrile Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2017;36(11):1104-7.
37. Bingen E, Bidet P, Birgy A, et al. In Vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infection. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2540.
38. Campbell JD, Lewis JS, McElmeel ML, Fulcher LC, Jorgensen JH. Detection of favorable oral cephalosporin-clavulanate interactions by in vitro disk approximation susceptibility testing of extended-spectrum-Beta-lactamase-producing members of the enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* mars 2012;50(3):1023-6.
39. Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190910.
40. Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis.* 13 oct 2015;15:414.
41. Cho S-Y, Choi S-M, Park SH, Lee D-G, Choi J-H, Yoo J-H. Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Korean J Intern Med.* janv 2016;31(1):156-61.
42. Harper L, Blanc T, Peycelon M, et al. Circumcision and risk of febrile urinary tract infection in boys with posterior urethral valves: result of the CIRCUP randomized trial. *Eur Urol.* 2021 22; S0302-2838(21)01993-X. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.024
43. Ellison JS, Dy GW, Fu BC, et al. Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants with Hydronephrosis. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20173703

## II) ARTICLE EN ANGLAIS\*

*\* Ce travail a été soumis à The Pediatric Infectious Diseases Journal*

### **Risk factors for pediatric community-acquired febrile urinary tract infections due to resistant bacteria and treatment options: a French retrospective case-control study (FRIUPed)**

#### **Authors and affiliations:**

Julie SARLAT, MD<sup>1</sup>; Stéphane DECRAMER, MD, PhD<sup>1, 2</sup>; Oliver ABBO, MD, PhD<sup>2,3</sup>;  
Damien DUBOIS, MD, lecturer<sup>2,4</sup>; Lucas RICCO<sup>5</sup>, MD; Lucas PERCHERON, MD<sup>1,6</sup>; Julie SAVAGNER, MD<sup>7</sup>, Caroline MUNZER, Biostatistician<sup>7</sup> and Stéphanie TELLIER, MD<sup>1</sup>

1- Department of Pediatric Nephrology Rheumatology and Internal Medicine, Toulouse University Hospital, France

2- Medical School of Purpan, University Paul Sabatier, Toulouse, France

3- Department of Pediatric visceral surgery, Toulouse University Hospital, France

4- Department of bacteriology, Federal Institute of biology, Toulouse University Hospital, France

5- Department of General Pediatric and Infectious Diseases, Toulouse University Hospital, France

6- Department of Pediatric, Inter-municipal hospital center of the Ariège Valleys (CHIVA), Foix, France

7- Department of Pediatric Hematology and Oncology, Toulouse University Hospital, France

#### **Corresponding author:**

Julie SARLAT

Department of Pediatric Nephrology Rheumatology and Internal Medicine,  
Children's Hospital, Toulouse University Hospital  
330, Avenue de Grande-Bretagne, 31300 Toulouse

Email: [sarlat.j@chu-toulouse.fr](mailto:sarlat.j@chu-toulouse.fr)

Telephone: +33 633-49-78-34

Fax: 0534558600

**Key words:** febrile urinary tract infection, pediatric, resistant bacteria, extended-spectrum beta-lactamase, antibiotics.

**Running Title:** ESBL-mediated urinary tract infection in children

**Total word count:** 2992 words.

## **ABSTRACT**

**Background:** Febrile urinary tract infection (FUTI) is one of the most common bacterial infections in children. Extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae (ESBLE) involved in these infections are increasing worldwide. The aim of this study is to establish risks factors (RFs) for developing community-acquired FUTI due to ESBLE in children. The secondary objectives are to analyze therapeutic options used in probabilistic and definitive treatments and their efficacy.

**Methods:** In this single-center, retrospective, case-control study conducted at Toulouse Children's Hospital between 1<sup>st</sup> January 2016 and 31 December 2020, we identified all children hospitalized for FUTI. ESBLE-mediated FUTI was the case group. The control group comprising non-ESBLE-mediated FUTIs was randomly selected and matched according to age and year of diagnosis with a ratio of 1 case for 3 controls.

**Results:** 264 children were enrolled, 66 in the ESBLE-mediated FUTIs group and 198 in the non-ESBLE-mediated FUTIs group. RFs found to be significant were antibiotic therapy in the previous three months ( $p\ 0.0018$ ); hospitalization in the previous three months ( $p < 0.001$ ); hospitalization in an intensive care unit in the previous three months ( $p < 0.016$ ); recurrence of FUTI whatever the delay ( $p\ 0.042$ ); travel to a highly endemic area in the previous three months ( $p\ 0.003$ ); a history of infection due to resistant bacteria ( $p < 0.001$ ); CAKUT ( $p\ 0.018$ ); antibiotic prophylaxis ( $p\ 0.045$ ); the number of days presenting fever prior to diagnosis ( $p\ 0.03$ ).

**Conclusion:** Identifying risks factors for developing community-acquired FUTI due to ESBLE may allow to better management of patients.

## **INTRODUCTION**

Febrile urinary tract infection (FUTI), also known as acute pyelonephritis (AP), is one of the most common bacterial infections in children (1). Bacteria involved in FUTI are generally *enterobacteriaceae*, mostly *Escherichia Coli* (*E.Coli*).

The emergence of resistant bacteria including extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae (ESBLE) has been a major worldwide concern over the last decade (2). In 2019, the World Health Organization (WHO) included antimicrobial resistance as one of the top ten threats to global health (3).

ESBLE were initially described in 1983 and were isolated only on hospital wards (4).

Since then, these organisms have spread to the community even in infants (5,6).

The genes encoding extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) are contained in plasmids, circular extra-chromosomal bacterial DNA, capable of host-independent expression. These plasmids have spread rapidly across the globe through horizontal transmission (7,8).

The CTX-M enzyme is the most common beta-lactamase among the ESBL. It has been detected in hospital and community-acquired infections as well as in pets, livestock, the environment and some food production chains (9,10).

ESBLE progression has a consequential impact on the choice of probabilistic or definitive antibiotic treatment. Indeed, it has led to the increased use of carbapenems and therefore to increased resistance to them (11,12).

Hence one of the current challenges is to discover therapeutic strategies to reduce the use of carbapenems.

Effective oral treatments against ESBLE are currently quite limited due to frequent links with other types of resistance including fluoroquinolones (FQ), amoxicillin (AMX) and cotrimoxazole (CTX) (13,14).

Oral treatment would be beneficial in reducing hospital admissions and their inevitable health, economic and social repercussions.

Consequently, new oral treatment combinations such as amoxicillin-clavulanic acid (AC) and oral cephalosporin are increasingly being used with good outcomes (15-17).

In order to understand the epidemiological changes and resolve the therapeutic difficulties associated with the progression of ESBLE, various studies have been conducted to analyze the risk factors (RF) of ESBLE-mediated urinary tract infection (UTI) mainly in adults (18-22). Few pediatrics data are available (5, 23-26).

The aim of this study is to establish RFs for developing community-acquired FUTI due to ESBLE in children of all ages admitted to Toulouse Hospital.

The secondary objectives are to analyze the various therapeutic options used in probabilistic and definitive treatments and their efficacy.

## **METHODS**

### ***Type of study and population***

This is a single-center, retrospective, case-control study conducted between 1<sup>st</sup> January 2016 and 31 December 2020. Over this five-year period, we enrolled all patients aged 0-15 years who were admitted to Toulouse Children's Hospital and diagnosed with FUTI.

The medical information department (MID) provided us with the list of these patients using the admissions coding system.

Patients initially admitted to hospital for another reason and who contracted FUTI during their hospital stay, and coding errors were excluded.

We then identified the ESBLE-mediated FUTIs forming the case group. The control group comprising non-ESBLE-mediated FUTIs was randomly selected and matched according to age and year of diagnosis with a ratio of 1 case for 3 controls.

### ***Description of variables***

We studied the following data as potential RFs for ESBLE-mediated FUTI: gender; antibiotic (ATB) therapy in the previous 3 months and 3 to 6 months; hospitalization in the previous 3 months; hospitalization in intensive care or resuscitation unit in the previous 3 months; recurrent FUTI whatever the delay; travel to an ESBLE highly endemic area in the previous 3 months (Asia, North Africa, Middle East); history of infection due to resistant bacteria; current breastfeeding or a history of breastfeeding in children less than 1 year old; parents working as caregivers; presence of CAKUT; history of urological surgery; antibiotic prophylaxis; number of days presenting fever prior to initiation of treatment; C-Reactive protein (CRP).

Other data were collected for a descriptive analysis of these groups: ATB susceptibility; intravenous probabilistic treatment; duration of hospitalization; complications; switch to oral treatment; re-admission to hospital within one month due to FUTI caused by the same pathogen.

### ***Data collection***

Data were collected from digital medical records as well as from archived hard-copy medical records of Toulouse Hospital. Identification of urinary pathogens and antibiotic susceptibility tests were performed using the VITEK®2 automated system. In case of doubtful result, antibiotic susceptibility was determined by using the disc diffusion method and interpreted as specified by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). The minimum inhibitory concentration (MIC) of the AC-cefixime combination was determined by the E-test method.

To classify the CAKUT, we collected all the imaging data (ultrasound, MAG3 scintigraphy, cystography, MRI) contained in medical records.

### **Statistical analyses**

Chi-2, Fischer or Student's t test were used to analyze the percentages or the mean values and standard deviations. We estimated Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) for each potential RF using unconditional logistic regression models including the stratification variables, year of diagnosis and age.

For multivariate analysis, we used a top-down stepwise logistic regression model using the Wald test.

A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

These statistics were analyzed using SAS software (Version 9.4, Cary, NC, USA).

### **Authorizations**

According to the French Bioethics Law (French Public Health Code), this retrospective study has been declared and its methodology complies with MR004 of the French National Data Protection Authority (CNIL).

This study was recorded in the internal registry at Toulouse University Hospital under reference *RnIPH2021-107*.

## **RESULTS**

### ***Participant's description***

The list provided by the MID included 1,579 hospital admissions diagnosed with FUTIs. After applying the inclusion and exclusion criteria, a cohort of 1,314 UTIs was identified. 66 ESBLE-mediated FUTIs (5% FUTIs) were identified as defining the case group. The control

group of FUTIs due to non-ESBL bacteria included 198 FUTIs. Thus a final cohort of 264 FUTIs was studied (Figure 1).

Regarding the proportion of ESBLE-mediated FUTIs, an increasing trend was observed from one year to the next over these last three years: 5.3% in 2016; 2.4% in 2017; 3.9% in 2018; 6.4% in 2019; 7% in 2020 (Graph 1).

Regarding age, in the ESBLE-mediated FUTI group, there was high proportion of very young children. 67% of the patients were less than 1 year old and 57% were less than 6 months old. The proportion of infants less than 3 months old was around 30% each year (Graphs 2 and 3).

In the ESBLE-mediated FUTI group, mostly *E.Coli* (n = 54, i.e. 82%) were present followed by Group 3 *enterobacteriaceae* (n = 8, i.e. 12%) including *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* and *Citrobacter freundii*. Group 2 *Enterobacteriaceae* including *Klebsiella spp* and *Citrobacter koseri* represented 6% (n = 4) of the ESBLE.

Mostly *E.Coli* (n = 157, i.e. 79%) followed by *Enterococcus* (n = 14, i.e. 7%) and Group 2 *Enterobacteriaceae* (n = 7, i.e. 4%) were present in the control group.

### ***RFs for ESBLE-mediated FUTIs***

The following RFs were found to be significant in the onset of ESBLE-mediated FUTI in this study: ATB therapy in the previous 3 months (OR 2.4 [1.4 – 4.3];  $p < 0.0018$ ); hospitalization in the previous 3 months (OR 3.8 [2.1 – 6.9];  $p < 0.001$ ); hospitalization in an intensive care unit in the previous 3 months (OR 3.7 [1.4 – 10.2];  $p < 0.016$ ); recurrence of FUTI whatever the delay (OR 1.8 [1.1 - 3.3];  $p < 0.042$ ); travel to a highly endemic area in the previous 3 months ( $p < 0.003$ ); a history of infection due to resistant bacteria (OR 49 [5 – 311];  $p < 0.001$ );

CAKUT (OR 2 [1.1 – 3.6];  $p$  0.018 ); antibiotic prophylaxis (OR 9.4 [1 – 91.8];  $p$  0.045); the number of days presenting fever prior to diagnosis (OR 1.2 [1.0 – 1.4];  $p$  0.03).

The following malformation-associated uropathies posed a significant RF: ureteropelvic junction syndrome (UPJ) (OR 17 [1.9 – 148];  $p$  0.04) and obstructive megaureter (OMU) (OR 3.9 [1.1 – 15.2];  $p$  0.04).

In multivariate analysis, the independent RFs were: hospitalization in the previous 3 months (ORa 3.6 [1.9 - 6.9]), history of infection due to resistant bacteria (ORa 20.9 [5 – 311]) and the number of days presenting fever prior to diagnosis (ORa 1.3 [1.1 – 1.6]).

All of the results are presented in Table 1.

23% of patients in the ESBL-mediated FUTTI group did not present with any study-specific predictive RF. This condition was most prevalent in infants under 3 months old (39%)(Graph 4).

### ***Treatment options***

The most common ATB treatment initially administered for FUTTI was dual therapy comprising third generation cephalosporin (C3G) and amikacin (74%), regardless of age. Amikacin monotherapy was seldom used as probabilistic treatment, even in older children (Table 2).

In terms of duration of hospital stay, an average stay of 4.8 days was recorded in the ESBL-mediated FUTTI group compared to 3.8 days in the control group ( $p$  0.008). Similarly, the duration of intravenous treatment was longer in the case group (mean 4.8 days) than in the control group (mean 3.5 days) ( $p$  0.0005).

Regarding the antibiotic susceptibility profile in the ESBLE-mediated FUTI group, 90% were susceptible to amikacin, 40% to CTX and 38% to FQ.

AC - cefixime combination therapy was tested in only 30 ESBLE patients (i.e. 46%) and all cases were susceptible to this treatment. We only recorded one case of carbapenem resistance (Graph 5).

Regarding the switch to oral therapy in the ESBLE group, 53 patients out of 66 (80%) were able to benefit from oral treatment in line with the antibiogram, and were discharged from hospital (Graph 6).

Among the 13 patients treated exclusively by intravenous route, 3 presented FUTI-related complications (2 cases of pyonephrosis and 1 case of serious malaise), 1 patient presented severe related comorbidities warranting this therapeutic choice, 8 patients had no possible alternatives to oral therapy as per the antibiogram but the AC-cefixime combination had not been tested. One patient had the option of taking oral treatment but the medical choice was to continue intravenous treatment for no apparent reason.

Of these 13 patients, 6 received carbapenem, 5 PT, 1 CTX and 1 received amikacin. The duration of treatment varied from 5 to 14 days.

Finally, in this group of ESBLE-mediated FUTI patients, 3 cases of early recurrence were readmitted to hospital within one month due to FUTI with the same causative pathogen. For all patients, the probabilistic antibiotic therapy was C3G plus amikacin. Next, one patient was treated with oral CTX, one with AC-cefixime combination therapy and one with intravenous therapy only by piperacillin-tazobactam.

## **DISCUSSION**

### ***RF for ESBLE-mediated FUTI***

Some risk factors highlighted in this study and also mentioned in the literature (23,24), such as a history of hospitalization on a conventional ward or in an intensive care unit and recurrence of FUTI, suggest that some children develop ESBLE during the hospital care process and subsequently become a community reservoir of ESBLE.

Similarly, travel to an endemic area is a significant variable in our study, confirming data from the literature (27,28). Patients usually become infected through food or water and become asymptomatic carriers. They become a community reservoir of ESBLE on returning home (29).

ESBLE also appears to be acquired through antibiotic selection pressure. Indeed, one of the Rfs highlighted in this study was antibiotic treatment in the previous three months. We did not specify the class of antibiotic administered but several studies concur regarding cephalosporins (22,23,25). Different results were recorded for amikacin, penicillin and FQ (22-24).

Published data regarding the prophylactic use of antibiotics are dissonant and the merits of this approach are subject to debate. The choice of antibiotic could impact the spread of multi-resistant bacteria (30,31). In our study, this variable is at the limit of significance due to a small number of patients, but this reflects a practice that is very rarely carried out in our center.

Some surgical interventions such as circumcision can also be discussed to prevent recurrence of FUTI especially instead of the use of antibiotic prophylaxis in male infants who suffers

from CAKUT or recurrent FUTIs (32,33).

On the other hand, our study shows that patients with CAKUT are at significant risk of developing ESBLE-mediated FUTI. This can be attributed to the well-known increase in the risk of FUTI case of malformations (34,35) and therefore repeated hospitalization, antibiotic therapy and changes of the urinary microbiome.

Our study showed that CAKUT presenting a significant RF for ESBLE-mediated FUTIs were UPJ and OMU as these anomalies are highly prone to FUTI given the underlying obstructive mechanism involved. PUV was not recognized as a significant risk factor probably due to the small numbers of patients. Similarly, VUR, which is the most common CAKUT, was not linked with a significant RF of ESBLE-mediated FUTI. This can be explained by the inclusion of all grades of VUR in the analysis and not just the most infectious grades, namely III, IV and V.

Finally, the family transmission of these cases of ESBLE was investigated in our study. Indeed, the presence of these bacteria in very young infants, often without any antibiotic treatment or hospitalization, suggests transmission through a family setting. The three variables tested in this perspective, parental occupation and current or previous breastfeeding, were not classed as significant RFs. However, in this study, the non-negligible proportion of ESBLE-mediated FUTIs in children under 3 months old (35%) and the rate of ESBLE-mediated FUTIs with no factor present (23%), particularly in children under 3 months old (39%), suggest that other environmental and family variables should be investigated in these populations.

Several recommendations can be made based on all of these RFs relating to ESBLE-mediated FUTIs:

- Reasonable use of ATB and in community and hospital medicine
- Special attention should be paid to children with CAKUT at risk of FUTI and recurrence. A more rigorous procedure for diagnosing FUTI (avoiding bag collections, for instance) should be adopted for these patients in order to prevent excessive treatment.
- Isolation protocols for patients at high risk of ESBLE and routine screening in case of hospitalization to prevent contamination of other patients (especially those returning from travel to endemic countries and those with a history of resistant bacterial infections).
- More stringent hygiene routines at home with thorough hand washing in particular.

### *Treatment options*

The Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) updated current French recommendations for the management of pediatric FUTIs in 2014 (36).

Regarding probabilistic treatment, in our study, few infants over three months old and children hospitalized with FUTI received amikacin monotherapy.

However, amikacin appears to be a good alternative to C3G in the treatment of FUTI given its thorough penetration of the renal parenchyma with concentrations well above the MIC.

The reluctance to prescribe this treatment on its own can be explained by the fact that it is seldom used as monotherapy in other indications (due to excessively low tissue concentrations), the lack of published clinical studies and the fear of adverse effects, particularly nephrotoxicity and ototoxicity, in the event of prolonged treatment.

Regarding the latter, the ANSM (French National Agency for the Safety of Health Products) suggests that this risk is low for doses below 30 mg/kg administered every 24 hours for less than 5 to 7 days (37).

*Poey et al.* (38) demonstrated good efficacy with amikacin alone in a retrospective study. Only 1 in 90 patients analyzed required a change of treatment. 25 mg/kg was administered as a single daily injection for 3 days on average (maximum 4 days). No significant adverse effects were observed but they had not checked hearing or kidney function after treatment. Probabilistic treatment with amikacin monotherapy could therefore be used more extensively for patients over 3 months old, with no signs of sepsis or severe uropathy, to avoid using C3G. This is corroborated by the continued efficacy in ESBLE since a susceptibility rate of more than 90% was observed in our study.

Regarding definitive ATB treatment, in our study, 80% of the patients (53 out of 66) with ESBLE-mediated FUTIs were able to switch to oral therapy and could therefore be discharged from hospital. 8 patients did not have oral alternatives but these had not been tested for AC-cefixime combination therapy. In our study, susceptibility rates to this treatment were excellent as all ESBLE cases tested were found to be susceptible.

Treatment efficacy based on hospital readmission within one month due to FUTIs with the same causative pathogen was good as only 1 of the 23 patients switching to oral treatment with this combination suffered a relapse.

According to the literature, several studies have shown *in vitro* that clavulanic acid can restore sufficient susceptibility to C3G in some cases (39,40).

AC-cefixime combination therapy is now routinely used in France. Some studies have demonstrated its efficacy *in vivo* (16,17) but published data remain sparse. We could imagine that, in regions where the proportion of ESBLE-mediated FUTIs exceeds 10%, this treatment becomes the first line choice in probabilistic treatment of FUTIs treated only by oral therapy.

If no oral therapy is available, some authors recommend intravenous therapy with amikacin rather than carbapenems as definitive treatment for ESBLE-mediated FUTIs (41-43). The duration of this treatment has yet to be confirmed. In our study only one patient received definitive treatment with amikacin for 5 days. No early recurrence was documented.

### *Limitations of this study*

Firstly, some data were missing from the medical records. Secondly, we did not question the diagnosis of FUTI when it was made. Some patients could therefore have been enrolled in the study despite not satisfying diagnostic criteria as per GPIP recommendations.

Finally, some of the cohorts were small and therefore did not highlight significant differences between the two groups.

### **CONCLUSION**

The incidence of community-acquired ESBLE-mediated FUTIs in children, sometimes very young, appears to be increasing which makes the condition difficult to manage.

The identification of RFs helps to understand the mechanisms involved in the emergence of these ESBLE and facilitates the implementation of certain strategies to limit their spread.

In this context, new therapeutic options appear to be emerging, such as amikacin monotherapy as probabilistic treatment for FUTI in hospitalized children, and a switch to oral treatment with AC-cefixime for ESBLE-mediated FUTIs.

Although these therapeutic options look promising, more extensive studies are required.

**CONFLICTS OF INTEREST:** the authors declare non conflicts of interest.

## BIBLIOGRAPHY

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):302-8.
2. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* mars 2008;8(3):159-66.
3. World Health Organization. Ten Threats to Global Health in 2019. Available online: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (accessed on 18 December 2020).
4. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 1983;11(6):315-7.
5. Hu YJ, Ogyu A, Cowling BJ, Fukuda K, Pang HH. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2019;97(7):486-501B.
6. Birgy A, Cohen R, Levy C, *et al.* Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect Dis.* 2012;12:315.
7. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2021;3(3):dlab092.
8. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bingen E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Archives de Pédiatrie.* 2012;19:S93-6.
9. Bergšpica I, Kaprou G, Alexa EA, Prieto M, Alvarez-Ordóñez A. Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* in Pigs and Pork Meat in the European Union. *Antibiotics.* 2020;9(10):678.
10. Liu CM, Stegger M, Aziz M, Johnson TJ, *et al.* *Escherichia coli* ST131- H 22 as a Foodborne Uropathogen. Mobley HLT, Ravel J, éditeurs. *mBio* [Internet]. 2018 ;9(4).
11. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-  $\beta$ -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med Microbiol.* 2013. 62 : 499-513.
12. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8.
13. Prakash V, Lewis JS, Herrera ML, Wickes BL, Jorgensen JH. Oral and Parenteral Therapeutic Options for Outpatient Urinary Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing CTX-M Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1278-80.
14. Sidjabat HE, Paterson DL. Multidrug-resistant *Escherichia coli* in Asia: epidemiology and management. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2015;13(5):575-91.
15. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall M, Kortmann W, *et al.* Ceftibuten plus amoxicillin-clavulanic acid for oral treatment of urinary tract infections with ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: a retrospective observational case-series. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(10):2021-5.

16. Al-Tamimi M, Abu-Raideh J, Albalawi H, Shalabi M, Saleh S. Effective Oral Combination Treatment for Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist*. 2019;25(8):1132-41.
17. Lignieres G, Birgy A, Jung C, *et al*. Relay oral therapy in febrile urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French multicenter study. Karunasagar I, éditeur. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0257217.
18. Calbo E, Romani V, Xercavins M, *et al*. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *E.coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):780-3.
19. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;34:79-83.
20. Colodner R, Rock W, Chazan B, *et al*. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(3):163-7.
21. Tüzün T, Sayın Kutlu S, Kutlu M, Kaleli İ. Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):1206-11.
22. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, *et al*. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing *Escherichia coli* Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3945-55.
23. Fan N-C, Chen H-H, Chen C-L, *et al*. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(5):399-405.
24. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, *et al*. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):919-25.
25. Amin O, Prestel C, Gonzalez MD, *et al*. Urinary tract infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Bacteria: Case control study. *Pediatr Inf Dis J*. 2020; 39:211-216.
26. Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Urinary tract infection caused by community-acquired extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in infants. *Jornal de Pediatria*. 2017;93(3):260-6.
27. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect*. 2008 ;57(6):441-8.
28. Woerther P-L, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *Journal of Travel Medicine*. avr 2017 ;24(suppl\_1) :S29-34.
29. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, *et al*. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(1):78-85.

30. Alsubaie SS, Barry MA. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38(4):441-54.
31. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD001534.
32. Harper L, Blanc T, Peycelon M, *et al.* Circumcision and risk of febrile urinary tract infection in boys with posterior urethral valves: result of the CIRCUP randomized trial. *Eur Urol.* 2021 Sep 22; S0302-2838(21)01993-X. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.024
33. Ellison JS, Dy GW, Fu BC, *et al.* Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants With Hydronephrosis. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20173703
34. Twaij M. Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors. *J R Soc Promot Health.* 2000;120(4):220-6.
35. Isac R, Basaca D-G, Olariu I-C, *et al.* Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens Causing Urinary Tract Infections in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. *Children (Basel).* 2021;8(7):585.
36. Cohen R, Raymond J, Faye A, *et al.* [Management of urinary tract infections in children. Recommendations of the Paediatric Infectious Diseases Group of the French Paediatric Society and the French-Language Infectious Diseases Society]. *Arch Pediatr.* 2015;22(6):665-71.
37. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. ANSM. 2011.
38. Poey N, Madhi F, Biscardi S, Béchet S, Cohen R. Aminoglycosides Monotherapy as First-Line Treatment for Febrile Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(11):1104-7.
39. Bingen E, Bidet P, Birgy A, *et al.* In Vitro Inter-action between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infection. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:2540.
40. Campbell JD, Lewis JS, McElmeel ML, Fulcher LC, Jorgensen JH. Detection of favorable oral cephalosporin-clavulanate interactions by in vitro disk approximation susceptibility testing of extended -spectrum-Beta-lactamase-producing members of the enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* mars 2012;50(3):1023-6.
41. Madhi F, Jung C, Timsit S, *et al.* Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190910.
42. Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis.* 13 oct 2015;15:414.
43. Cho S-Y, Choi S-M, Park SH, Lee D-G, Choi J-H, Yoo J-H. Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Korean J Intern Med.* janv 2016;31(1):156-61.

**Table 1: RFs for ESBLE-mediated FUTIs**

Qualitative variables	Percentage (N)		Univariate analysis			Multivariate analysis*	
	ESBL+	ESBL-	P Value	OR	95% CI	ORa	95% CI
Male gender	59 (39)	55.5 (110)	<i>ns</i>				
ATB in the previous 3 months	51.5 (34)	30.3 (60)	0.0018	2.4	1.4 – 4.3		
ATB in the previous 3 to 6 months	23.1 (15)	14.4 (28)	<i>ns</i>				
Hospitalization in the previous 3 months	53 (35)	22.7 (45)	< 0.001	3.8	2.1 – 6.9	3.6	1.9 - 6.9
Hospitalization in the intensive care or resuscitation unit in the previous 3 months	13.6 (9)	4 (8)	0.016	3.7	1.4 – 10.2		
Recurrent FUTI	39.4 (26)	26.2 (52)	0.042	1.8	1.1 - 3.3		
Travel to an endemic area in the previous 3 months	6 (4)	0 (0)	0.003				
History of resistant bacterial infection	16.7 (11)	0,5 (1)	<0.001	49.4	5 – 311	20.9	2.5 – 172.4
Parents working as caregivers	12.5 (8)	7.2(14)	<i>ns</i>				
Currently breast-feeding (infants under 1 year)	36.4 (16)	44.7 (59)	<i>ns</i>				
History of breast-feeding (infants under 1 year)	68.2 (30)	61.8 (81)	<i>ns</i>				
CAKUT	10,1 (28)	26.9 (53)	0,018	2	1.1 – 3.6		
Type							
Vesico-ureteral reflux	18.2 (12)	13.2 (26)	<i>ns</i>				
Ureteropelvic junction syndrome	7.6 (5)	0,5 (1)	0.004	17	1.9 – 148		
Obstructive megaureter	7.6 (5)	2 (4)	0.04	3.9	1.1 – 15.2		
Dual system	6 (4)	7.1 (14)	<i>ns</i>				
Posterior urethral valves	0 (0)	1.4 (3)	<i>ns</i>				
History of urological surgery	6 (4)	4.2 (11)	<i>ns</i>				
Antibiotic prophylaxis	4.5 (3)	0,5 (1)	0,049	9,4	1 – 91.8		
<b>Quantitative variable</b>	<b>Mean (standard deviation)</b>						
CRP value	97.2 (102.5)	89.8 (77.3)	<i>ns</i>				
Number of days presenting with fever prior to diagnosis	2.0 (2.0)	1.5 (1.6)	0.03	1.2	1.0 - 1.4	1.3	1.1 - 1.6

\*OR also adjusted for matching variables, "age" and "years since diagnosis

RF: Risk factor; ESBLE: extended-spectrum beta-lactamase producing *enterobacteriaceae*;

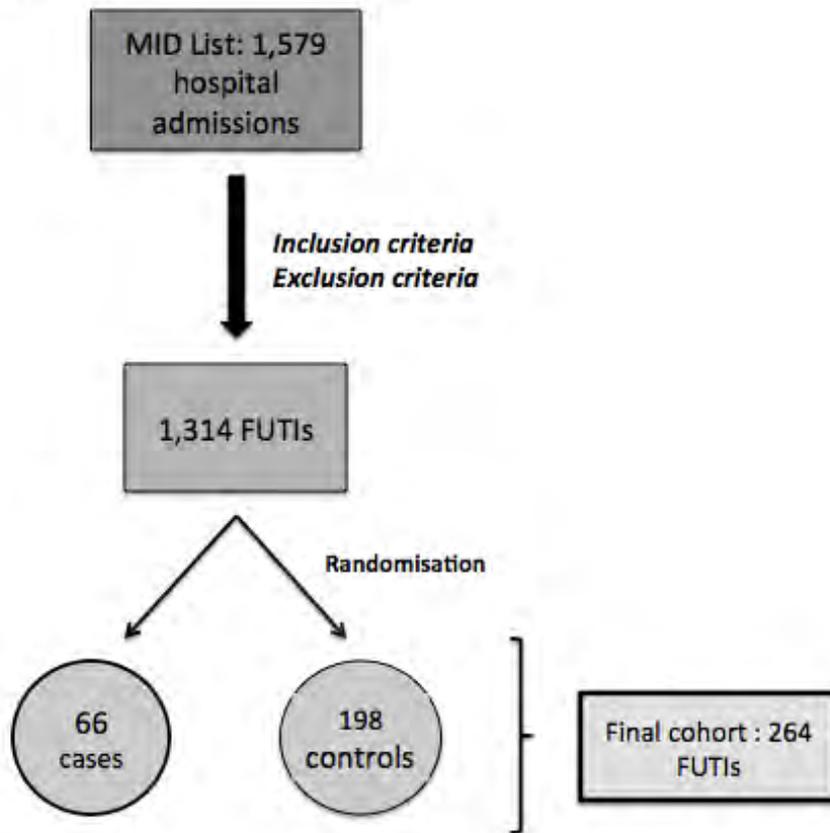
FUTI: febrile urinary tract infection; ATB: antibiotic; CAKUT: congenital anomalies of kidney and urinary tract;

**Table 2: Probabilistic antibiotic therapy according to age.**

	Dual therapy C3G + amikacin	C3G monotherapy	amikacin monotherapy	Other	
0 - 3 months	76 (90 %)	4 (5%)	1 (1%)	3 (4%)	84
3 - 6 months	60 (88 %)	5 (7%)	0	3 (5%)	68
6 - 12 months	15 (62 %)	3 (13%)	2 (8%)	4 (17%)	24
1 - 5 years	32 (47 %)	11 (16%)	8 (12%)	17 (25%)	68
>5 years	13 (65%)	1 (5%)	0	6 (30%)	20
Total	196 (74%)	24 (9%)	11 (4%)	33 (13%)	264

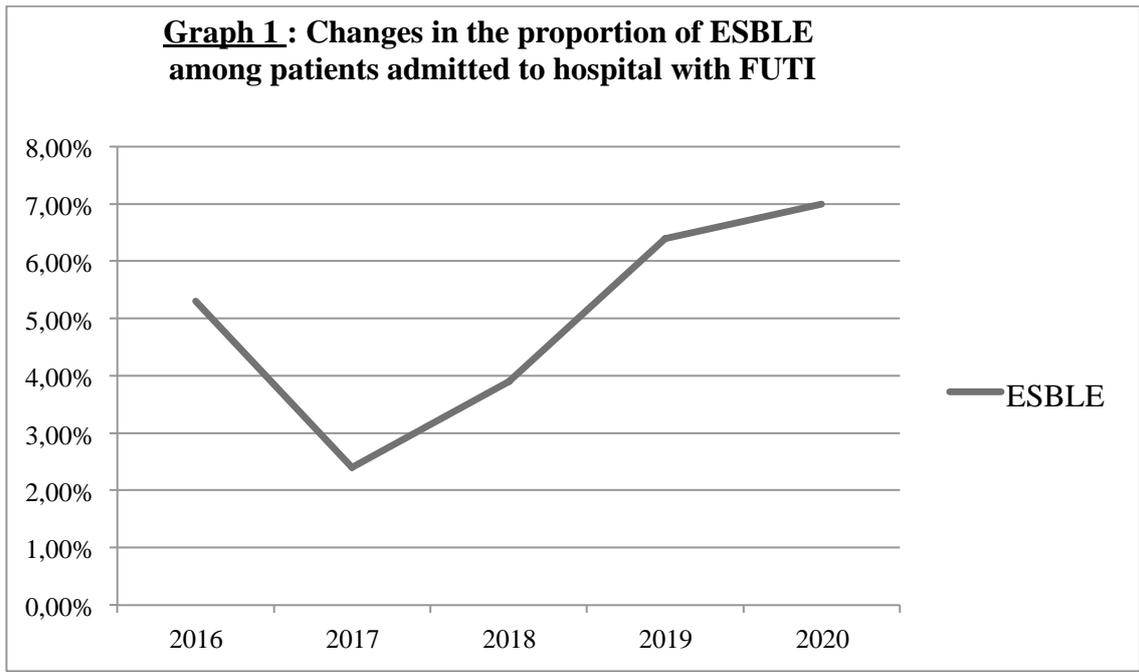
C3G: third generation cephalosporin

**Figure 1 : Flow chart**



MID: Medical information department

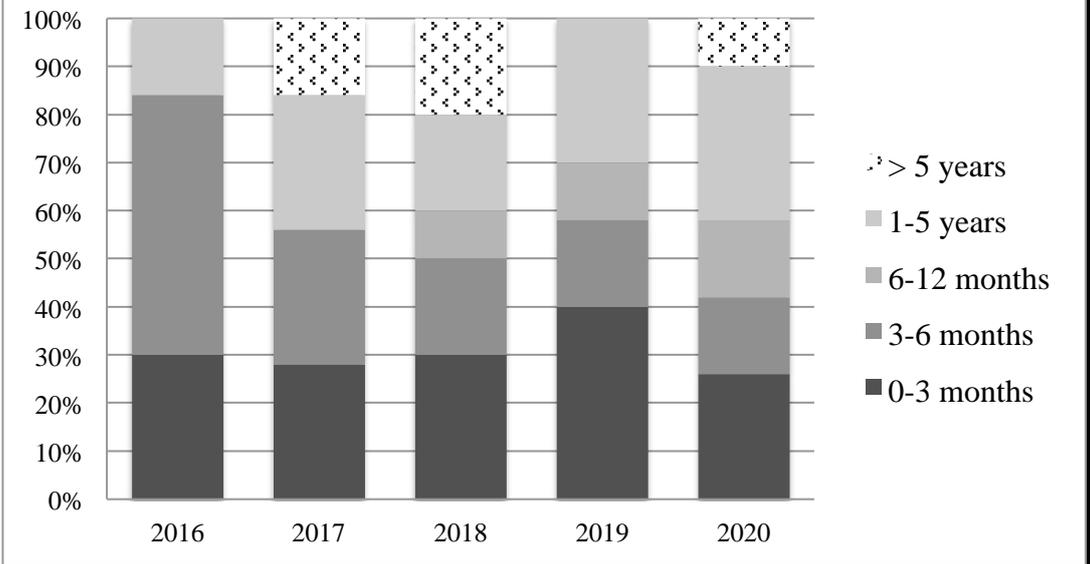
FUTI: febrile urinary tract infection



ESBLE: extended-spectrum beta-lactamase producing *enterobacteriaceae*

FUTI: febrile urinary tract infection

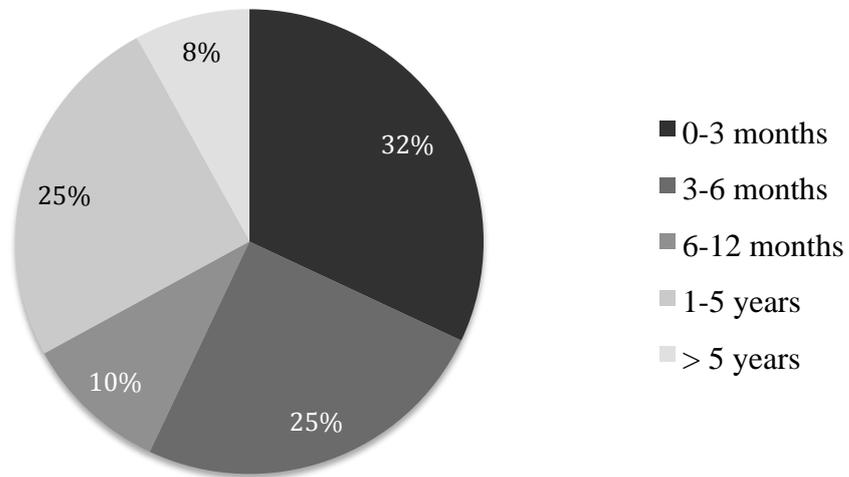
**Graph 2: Age category of ESBLE-mediated FUTIs according to year**



ESBLE: extended-spectrum beta-lactamase producing *enterobacteriaceae*

FUTI: febrile urinary tract infection

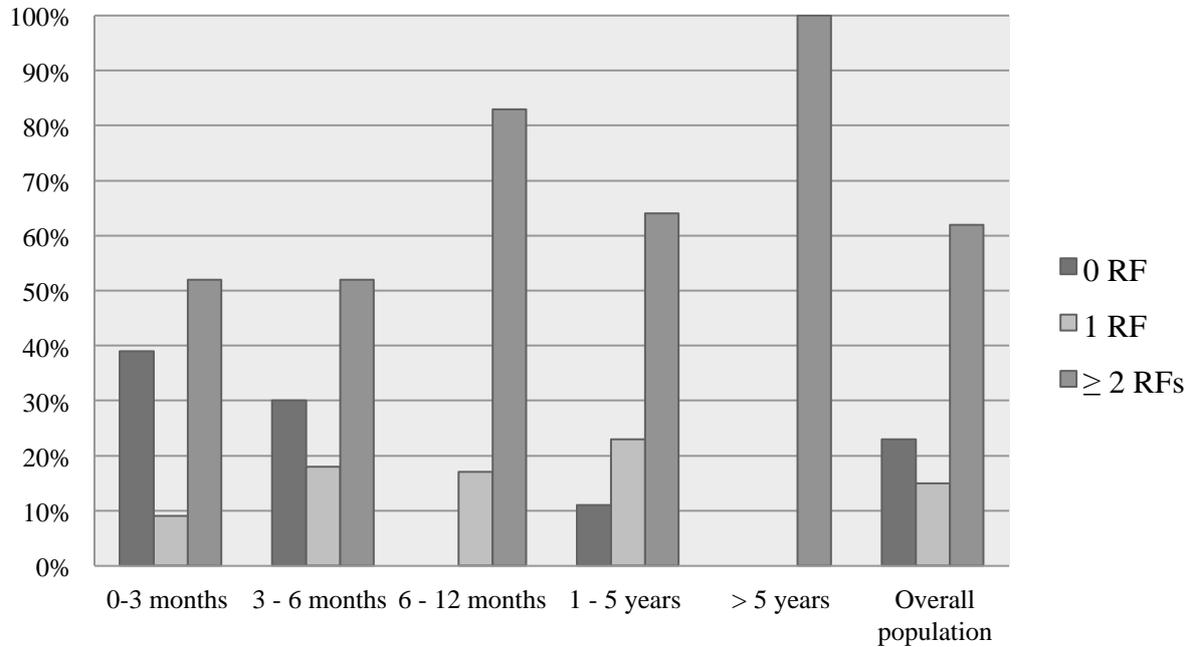
**Graph 3: Age category of ESBLE-mediated FUTIs over 5 years**



ESBLE: extended-spectrum beta-lactamase producing *enterobacteriaceae*

FUTI: febrile urinary tract infection

**Graph 4: Number of risk factors for ESBLE-mediated FUTI in the case group according to age**

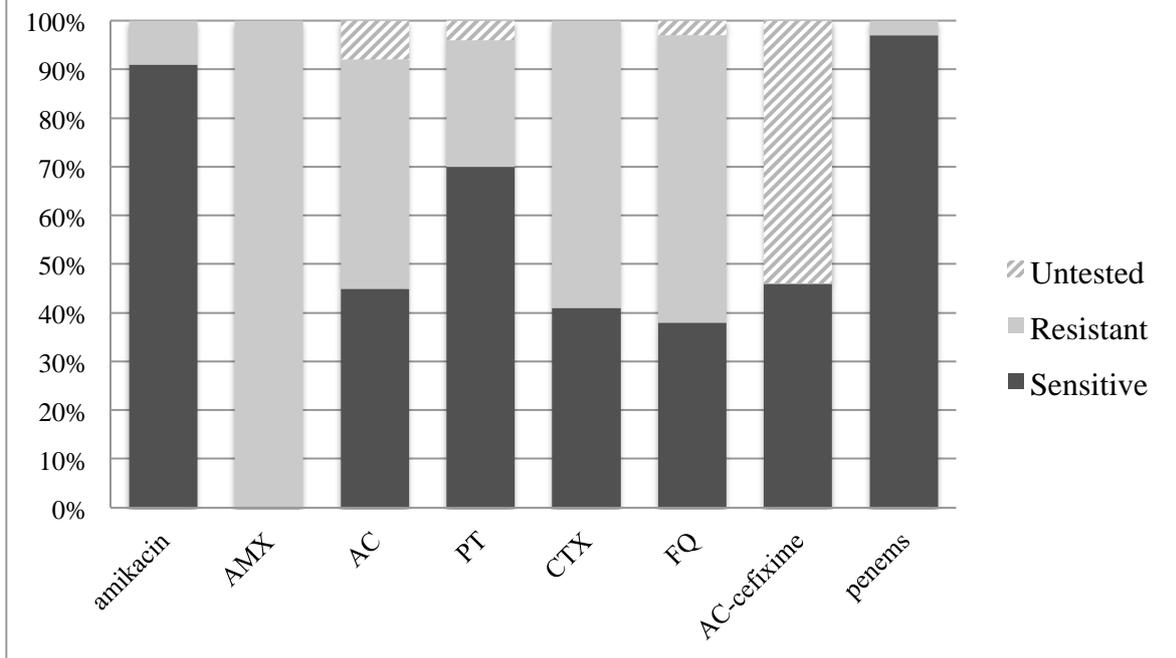


ESBLE: extended-spectrum beta-lactamase producing *enterobacteriaceae*

FUTI: febrile urinary tract infection

RF: Risk factor

**Graph 5: Susceptibility profile of ESBL bacteria**



ESBL: extended-spectrum beta-lactamase

AMX: amoxicillin

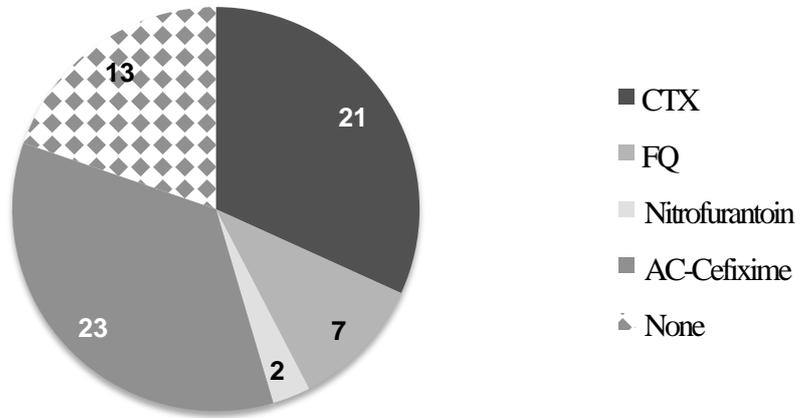
AC: amoxicillin – clavulanate acid

PT: piperacillin-tazobactam

CTX: cotrimoxazole

FQ: fluoroquinolone

**Graph 6: Switch to oral treatment in the ESBLE-mediated FUTI group**



ESBLE: extended-spectrum beta-lactamase producing *enterobacteriaceae*

FUTI: febrile urinary tract infection

CTX: cotrimoxazole

FQ: fluoroquinolone

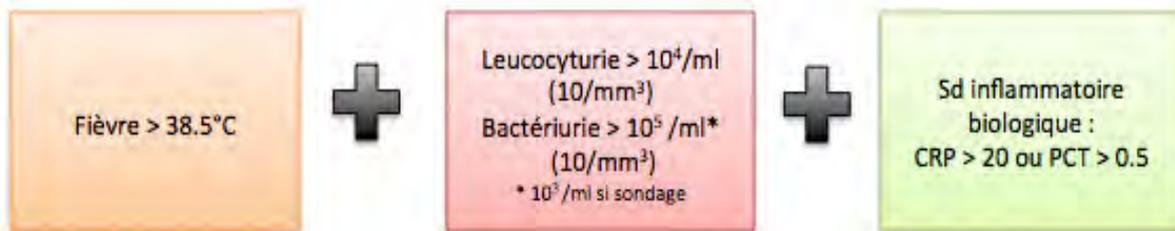
AC: amoxicillin – clavulanate acid

### III) MISE A JOUR DU PROTOCOLE

Voici une proposition de mise à jour du protocole actuel de prise en charge des PNA de l'enfant. Ces modifications doivent être discutées et validées auprès des différentes équipes impliquées.

#### DESCRIPTIF :

##### Diagnostic :



##### Critères de Gravité :

- Age < 3 mois
- Uropathie sévère (RVU grade IV /V, pathologie obstructive, rein unique, IRC)
- Immunodépression
- Syndrome septique marqué (troubles hémodynamiques)
- Altération de l'état général

##### Mode de recueil des urines pour bandelette urinaire et ECBU

- **Chez les enfants ayant acquis la propreté**
  - ➔ Toilette locale soignée par les parents avec explications précises = Toilette des OGE à l'eau et au savon. Désinfection par passage de 5 compresses stériles imbibées au DAKIN ®
  - ➔ Recueil en milieu de jet dans un pot stérile
- **Chez les enfants n'ayant pas acquis la propreté**
  - ➔ Toilette par les soignants selon les mêmes modalités
  - ➔ Sondage aller-retour chez les filles et garçons *surtout si uropathie connue*
  - ➔ Recueil en milieu de jet
  - ➔ Poche adhésive : Recueil dans les 30 minutes ++ (risque de contamination)
    - **Si pas d'urines après 1h de pose ou BU douteuse** (leucocytes < ++ et/ou pas de nitrites) = **Sondage aller retour**
- Transport à température ambiante *jusqu'à 24h* sur un tube à bouchon vert kaki (boraté) pour la bactériologie ET sur un tube à bouchon beige pour la cytologie.

### Bandelette urinaire

- Test de dépistage
- VPN de 97% si négativité des leucocytes et des nitrites si âge > 3 mois
- Si IU à entérocoques, streptocoque et *Staphylococcus*, les nitrites seront négatifs.
- ECBU systématique si fièvre nue avant l'âge de 3 mois ou si patient neutropénique.

### Hémocultures si critères de gravité

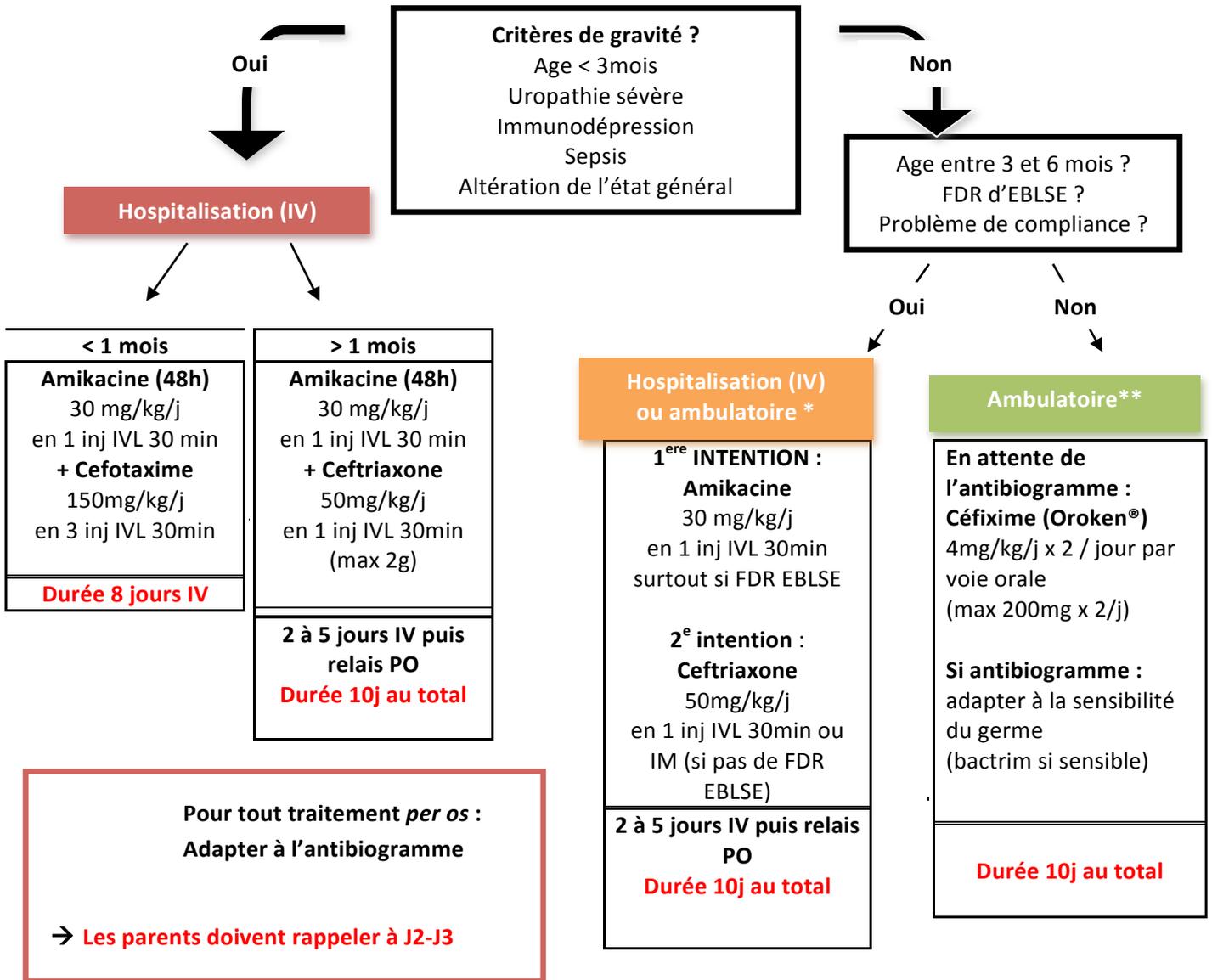
#### Imagerie :

- Echographie (en l'absence d'échographie récente)
  - Si critères de gravité : en urgence
  - Si absence de critère de gravité : dans les 48 heures
- Cystographie si épisodes récidivants, à distance d'une PNA après avis spécialisé

#### Facteurs de risque d'EBLSE :

- ATCD d'hospitalisation au cours des 3 derniers mois (surtout si réanimation/soins intensifs)
- ATCD d'antibiothérapie au cours des 3 derniers mois (par céphalosporines +++)
- Retour de pays d'endémie < 3 mois (Asie, Afrique du Nord, Moyen-Orient)
- ATCD d'infection à EBLSE ou portage connu
- Fièvre persistante > 48h malgré un traitement probabiliste adapté.

Conduite à tenir :



**Rq :** si signe de sepsis sévère et FDR d'EBLSE => Bithérapie MEROPENEME (60mg/kg en 3 injections IVL) + AMIKACINE (30mg/kg en 1 injection IVL)

\* Possibilité de traitement ambulatoire par IDE à domicile

\*\* Ne pas oublier l'ordonnance d'échographie rénale si premier épisode. Si épisodes récidivants (≥ 3<sup>e</sup>), prendre rendez-vous en consultation de néphrologie pédiatrique.

### Relais PO :

- **Entérocoque** : Amoxicilline 100mg/kg/j en 3 prises (max 1gx3/j)
- **Entérobactéries**:
  - 1<sup>ère</sup> Intention : **BACTRIM**® 30mg/kg/j en 2 prises (max 800mg x2/j)
    - *CI : âge < 6 semaines, déficit en G6PD*
  - 2<sup>e</sup> intention : **OROKEN**® (Céfixime) 8mg/kg/j en 2 prises (max 200mg x2/j)  
ou **AUGMENTIN**® : 80mg/kg/j en 3 prises per os (si sensibilité pour PNA)

### Cas des EBLSE après identification

- Traitement IV = **Epargne des Pénèmes ++** selon sensibilité :
  - **AMIKLIN**® (amikacine) : 30mg/kg/jr en une injection IVL 30min
  - ou **AXEPIM**® (céfépime) : 100-150 mg/kg/jour en 3 injections IVL si CMI < 1 et *E.Coli*
  - ou **TAZOCILLINE**® (piperacilline/tazobactam) si CMI < 8 : 300mg/kg/jr en 3 injections IVL
  - Si pas d'alternative **IMIPENEME** : 60 mg/kg/jr en 4 injections IVL ou **MEROPENEM** : 60 mg/k/jr en 3 injections IVL
- Relai oral possible selon antibiogramme par
  - **OROKEN**® (8mg/kg/jr en 2 prises) + **AUGMENTIN**® (80m/kg/jr en 3 prises) si CMI < 1mg/l
  - Ou **BACTRIM**® : 30mg/kg/j en 2 prises (max 800mg x2/j)
  - Ou **CIFLOX**® : 30mg/kg/j en 2 prises (si souche sensible à l'acide Nalixidique)

**Facteurs de risque d'infections urinaires fébriles communautaires à germes résistants en pédiatrie et options thérapeutiques : étude rétrospective cas-témoins au CHU de Toulouse. FRIUPed**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

**Objectifs :** La pyélonéphrite aigue (PNA) est l'une des infections bactériennes la plus fréquentes en pédiatrie. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) impliqués dans ces infections augmentent partout dans le monde et compliquent leur prise en charge. L'objectif principal de notre étude est de déterminer des facteurs de risque (FDR) de PNA à EBLSE chez les enfants hospitalisés à l'hôpital de Toulouse. Les objectifs secondaires sont d'analyser les différentes options thérapeutiques utilisées en traitements probabiliste et définitif ainsi que leur efficacité.

**Matériel et méthode :** Nous avons répertorié tous les enfants hospitalisés à l'hôpital des enfants de Toulouse pour une PNA du 1<sup>er</sup> Janvier 2016 au 31 Décembre 2020. Nous avons ensuite recherché les PNA causées par des EBLSE constituant le groupe de cas. Le groupe témoin constitué de PNA à germes non EBLSE a été tiré au sort avec un appariement sur l'âge et l'année de diagnostic. Le ratio était de 1 cas pour 3 témoins.

**Résultats :** Les FDR de PNA à EBLSE retrouvés dans notre étude étaient : une antibiothérapie dans les 3 mois précédents ( $p < 0.0018$ ) ; une hospitalisation dans les 3 mois précédents ( $p < 0.001$ ) ; une hospitalisation en réanimation dans les 3 mois précédents ( $p < 0.016$ ) ; une récurrence de PNA quelque soit le délai ( $p < 0.042$ ) ; un voyage en zone de forte endémie dans les 3 mois précédents ( $p < 0.003$ ) ; un antécédent d'infection à germe résistant ( $p < 0.001$ ) ; une CAKUT ( $p < 0.018$ ) ; l'antibioprophylaxie ( $p < 0.045$ ) ; le nombre de jour de fièvre avant le diagnostic ( $p < 0.03$ ).

Dans le groupe PNA à EBLSE, la sensibilité à l'amikacine était de 91%, aux fluoroquinolones de 38% et au cotrimoxazole de 41%. Dans ce même groupe, 50 patients sur 66 (soit 80%) ont pu bénéficier d'un relai par antibiothérapie orale dont 23 ont reçu l'association amoxicilline-acide clavulanique et céfixime avec une bonne efficacité.

**Conclusion :** L'identification de FDR de PNA à EBLSE permet de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'émergence de ces germes résistants et d'améliorer leur prise en charge.

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont mises en place telles que la monothérapie amikacine en traitement probabiliste des PNA et le relai par l'association amoxicilline-acide clavulanique et céfixime en traitement des PNA à germes BLSE.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Risk factors for pediatric community-acquired febrile urinary tract infections due to resistant bacteria and treatment options: a French retrospective case-control study

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLES :** Pyélonéphrite aigue, infection urinaire, Pédiatrie, entérobactéries, bêta-lactamases à spectre étendu, Antibiothérapie.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directrice de thèse : Dr Stéphanie TELLIER