



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2016**

N°

**RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES DE *E. COLI* DANS LES INFECTIONS  
URINAIRES DE L'ENFANT**

**THÈSE**

présentée  
à l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 27/04/2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Margot BANNELIER-CANNARD  
Née le 23/07/1988  
A Dijon (21000)

## **AVERTISSEMENT**

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2016**

N°

**RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES DE *E. COLI* DANS LES INFECTIONS  
URINAIRES DE L'ENFANT**

**THÈSE**

présentée  
à l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 27/04/2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Margot BANNELIER-CANNARD  
Née le 23/07/1988  
A Dijon (21000)

**Doyen :**  
**1er Assesseur :**  
**Assesseurs :**

**M. Frédéric HUET**  
 M. Yves ARTUR  
 Mme Laurence DUVILLARD  
 M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
 M. Marc MAYNADIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Charles	<b>BENAIM</b>	Médecine physique et réadaptation
(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)			
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	Médecine interne
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	<b>BONITHON-KOPP</b>	Thérapeutique
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	Pneumologie
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	Neurologie
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	Thérapeutique
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Denis	<b>KRAUSE</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Philippe	<b>MAINGON</b>	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Eric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	TEYSSIER	Génétique moléculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGES	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	ROMANET	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségoène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	PECHINOT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

## PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	MARTIN	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M. Jean-Noël BEIS Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme Patricia MERCIER Médecine Générale  
M. Gilles MOREL Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme Catherine AUBRY Médecine Générale  
M. Didier CANNET Médecine Générale  
M. Clément CHARRA Médecine Générale  
M. Arnaud GOUGET Médecine Générale  
M. François MORLON Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M. Didier CARNET Anglais  
M. Jean-Pierre CHARPY Anglais  
Mme Catherine LEJEUNE Pôle Epidémiologie  
M. Gaëtan JEGO Biologie Cellulaire  
Mme France MOUREY Sciences et techniques des activités physiques et sportives

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Marianne ZELLER Physiologie

## PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme Marceline EVRARD Anglais  
Mme Lucie MAILLARD Anglais

## PROFESSEURS CERTIFIES

Mme Anais CARNET Anglais  
M. Philippe DE LA GRANGE Anglais  
Mme Virginie ROUXEL Anglais (Pharmacie)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Evelyne KOHLI Immunologie  
M. François GIRODON Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M. Mathieu BOULIN Pharmacie clinique  
M. Philippe FAGNONI Pharmacie clinique  
M. Frédéric LIRUSSI Toxicologie  
M. Marc SAUTOUR Botanique et cryptogamie  
M. Antonin SCHMITT Pharmacologie

L'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

---

### **COMPOSITION DU JURY**

Président : Mr le Professeur Frédéric HUET

Membres : Mr le Docteur Jean-Benoit COURCET  
Mr le Professeur Pascal CHAVANET  
Mme le Professeur Catherine NEUWIRTH  
Mr le Professeur Emmanuel SAPIN

## REMERCIEMENT

**À mon directeur de thèse, le Docteur Jean-Benoit COURCET,**

Ta patience, ton soutien et tes conseils avisés m'ont permis de mener à bien ce projet. Travailler avec toi est toujours agréable et enrichissant ! Merci encore d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, sans toi je n'en serais pas là aujourd'hui.

**À mon président de jury, le Professeur Frédéric HUET,**

Après avoir beaucoup entendu parler de vous dans ma jeunesse, l'apprentissage de la pédiatrie à vos côtés est un plaisir. Merci de présider mon jury de thèse, j'en suis honorée.

**Au Professeur Emmanuel SAPIN,**

La chirurgie est un mystère pour moi mais vous trouvez toujours les mots justes pour éclairer ma lanterne. C'est un honneur pour moi de vous compter dans mon jury.

**Au Professeur Pascal CHAVANET,**

Je n'avais pas particulièrement d'affinité avec les maladies infectieuses mais vos cours passionnés et les visites en votre présence dans votre service m'ont ouvert d'autres horizons. Je suis très touchée que vous ayez accepté de juger mon travail aujourd'hui.

**Au Professeur Catherine NEUWIRTH,**

Vous m'avez accueillie avec bienveillance dans votre laboratoire et vos conseils pertinents ont beaucoup apporté à mon travail. Merci d'être présente dans mon jury.

Je remercie aussi le Docteur André PECHINOT qui a facilité mon recueil de données par sa connaissance de l'outil informatique : l'extraction des antibiogrammes complets m'a beaucoup avancé !

**Merci au Docteur Antoine BURGNET** d'avoir réalisé la partie statistique de ce travail.

**À l'ensemble des médecins que j'ai côtoyés au cours de mon internat,** dans l'ensemble des services du CHU de Dijon mais aussi à Chalon sur Saône,

Merci d'avoir partagé vos connaissances avec moi, de m'avoir soutenu dans les moments de doutes et de difficultés. Vous m'avez fait grandir, avancer, devenir « docteur » et je vous en suis très reconnaissante. Merci !!

**À mes co-internes, toutes générations confondues,**

On reconnaît un bon stage à son enseignement mais aussi à l'entente entre les internes. Je crois avoir eu de la chance à chaque fois ! J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec chacun(e) d'entre vous, on recommence quand vous voulez...

**À mes relecteurs attentifs,** merci d'avoir pris de votre temps pour me relire.

**À ma famille** et plus particulièrement mes parents et mes frères et sœurs,

Vous êtes présents à toutes les étapes importantes de ma vie, merci !

**À tous ceux qui sont présents à mes côtés et qui me soutiennent,** pardonnez-moi si je ne vous ai pas cités.

**À Benoît,** mon mari, ta présence à mes côtés m'est devenue indispensable, je t'aime.

**Enfin à Louison,** ma fille, tu as changé ma vie mais que de bonheur !!

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

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

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

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

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

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

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

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

## TABLE DES MATIERES

1/ INTRODUCTION :	11
2/ MÉTHODOLOGIE :	13
2.1/ Population de l'étude.....	13
2.2/ Définitions.....	14
2.3/ Recueil des données .....	14
2.4 / Analyse statistique .....	14
3/ RÉSULTATS :	15
3.1/ Description de la population .....	15
3.2/ Evolution du profil de résistance aux antibiotiques de <i>E.coli</i> .....	15
Ceftazidime .....	15
Aminosides.....	15
Cotrimoxazole .....	15
Ciprofloxacine.....	17
3.3/ Analyse multivariée .....	17
3.4/ BLSE .....	17
3.5/ Bactéries multi-résistantes .....	17
4/ DISCUSSION .....	17
5/ CONCLUSIONS.....	23
6/ BIBLIOGRAPHIE .....	24

## TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

### TABLEAUX :

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....15

Tableau 2 : Evolution au cours du temps des résistances de *E.coli* aux antibiotiques.....16

### FIGURE :

Figure 1 : Répartition du sexe en fonction de l'âge du patient lors du diagnostic d'infection urinaire.....18

## GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

BLSE :  $\beta$ -lactamase à spectre élargie

BMR : Bactérie multi-résistante

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

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMI : Concentration minimale inhibitrice

*E.coli* : *Escherichia coli*

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

IM : Intra-musculaire

IV : Intra-veineux

RIVUR Trial : Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux Trial

RVU : Reflux vésico-urétéral

SAUP : Service d'accueil des urgences pédiatriques

SFP : Société française de pédiatrie

UFC : Unité formant colonie

GPIP : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique

## 1/ INTRODUCTION :

L'infection urinaire est un diagnostic courant en pédiatrie. Huit pour cent des petites filles et deux pour cent des petits garçons présenteront une pyélonéphrite aigüe au cours des huit premières années de vie (1) ; environ 7% des enfants de moins de 2 ans seront traités pour une infection urinaire haute (2). Une pyélonéphrite aigüe négligée peut se chroniciser et devenir la source de complications telles que des cicatrices rénales et/ou une hypertension artérielle (3). A l'inverse, un diagnostic par excès peut conduire à des prises en charges thérapeutiques inutiles et coûteuses avec le risque de voir émerger des entérobactéries multi-résistantes.

L'agent bactérien le plus fréquemment rencontré dans les infections urinaires de l'enfant est *Escherichia coli* (*E.coli*) avec une incidence avoisinant les 90% (4–6). *Klebsiella pneumoniae* arrive en seconde position avec une incidence d'environ 10%. Une étude préliminaire à ce travail a montré qu'en pédiatrie au CHU de Dijon, la bactérie la plus fréquemment retrouvée était *E.coli* dans 88,8% des cas quand *Proteus mirabilis* était la deuxième bactérie la plus fréquemment retrouvée avec 5,61% des cas et *Klebsiella pneumoniae* n'arrivait qu'en troisième position avec 2,4 % des cas (données non publiées).

*E.coli* est naturellement sensible à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines. Cependant, le nombre de souches produisant une  $\beta$ -lactamase à large spectre (BLSE) va croissant depuis plusieurs années. Ces BLSE appartiennent à la classe A de la classification des  $\beta$ -lactamases d'Ambler, c'est à dire qu'elles hydrolysent l'ensemble des pénicillines et des céphalosporines à l'exception des céphamycines, du moxalactam et des carbapénèmes (7). Elles sont inhibées partiellement par les inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam) (7). Les souches de *E.coli* productrices de BLSE responsables des infections urinaires de l'enfant produisent le plus souvent une enzyme de type CTX-M qui confère un plus haut niveau de résistance au céfotaxime qu'à la ceftazidime. Ce mécanisme de résistance

est le plus souvent associé à une résistance multiple aux aminosides, au cotrimoxazole et aux tetracyclines (8). La prévalence des bactéries multi-résistantes ne cesse d'augmenter, initialement en milieu hospitalier mais plus récemment et de manière plus préoccupante, ces bactéries multi-résistantes sont mises en évidence régulièrement lors d'infections urinaires communautaires (4,5,9–12). Les différents mécanismes habituellement retenus pour expliquer l'augmentation de l'incidence de ces résistances sont la pression de sélection antibiotique, la transmission inter-humaine (famille, collectivité), le rôle de la chaîne alimentaire (ces souches sont retrouvées en portage chez de nombreux animaux d'élevage) ou encore une hospitalisation récente (8–10,13,14).

Différentes équipes ont pu constater une variabilité locale du profil de résistance de leurs germes uropathogènes. Par exemple aux Etats-Unis la nitrofurantoïne reste efficace contre les *E.coli* urinaires multi-résistants (11), en Israël, la sensibilité aux fluoroquinolones ne cesse de décroître (15) et en France ou en Ecosse, les *E.coli* résistants au cotrimoxazole sont toujours plus nombreux (13,14).

L'ensemble de ces éléments a conduit les différentes sociétés savantes françaises à repenser les schémas d'antibiothérapie proposés dans les infections urinaires communautaires de l'enfant. En effet, la Société française de pédiatrie (SFP) et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) ont émis en 2015 de nouvelles recommandations (16). L'utilisation d'une céphalosporine de troisième génération (C3G) en intra-veineux (IV) ou en intra-musculaire (IM) reste d'actualité, que ce soit en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation où elle peut alors être associée à un aminoside. Il est aussi possible d'avoir recours à l'utilisation d'aminosides en monothérapie. Un relais per os par cotrimoxazole ou C3G orale est à envisager dès que le germe est identifié et l'antibiogramme réalisé. Une antibiothérapie d'attaque par voie orale est possible chez les enfants pris en charge en ambulatoire. Lorsque la voie orale peut être privilégiée, la molécule de référence est le

céfixime, C3G orale. Dans tous les cas, l'adaptation de l'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme est la priorité.

L'objectif de cette étude est d'étudier l'évolution, au cours des 11 dernières années, du profil de résistance des souches d'*E.coli* responsables d'infections urinaires communautaires diagnostiquées à l'hôpital d'enfants du CHU de Dijon. L'évolution du profil de résistance au cours du temps a été comparée pour les cinq grandes familles d'antibiotiques utilisées dans le traitement des infections urinaires de l'enfant : les pénicillines A, les C3G, les aminosides, le cotrimoxazole et les quinolones.

## **2/ MÉTHODOLOGIE :**

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective sur 11 années à l'hôpital d'enfants du CHU de Dijon.

### 2.1/ Population de l'étude

Les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) réalisés chez les enfants âgés de 0 à 17 ans révolus, au CHU de Dijon, du 1<sup>er</sup> janvier 2004 au 31 décembre 2014 et dont la culture était revenue positive, étaient éligibles. N'étaient retenus que les ECBU réalisés chez les patients consultant au service d'accueil des urgences pédiatriques (SAUP) ou dans les quarante-huit heures suivant le début d'une hospitalisation.

Etaient exclus les ECBU réalisés chez les enfants venus en consultation de suivi ou hospitalisés en néonatalogie, en réanimation néonatale et pédiatrique, en hématologie ou en chirurgie pédiatrique. Les ECBU réalisés au-delà des quarante-huit premières heures d'hospitalisation n'étaient pas non plus retenus. Lorsque 2 ECBU retrouvaient une infection urinaire pour le même germe chez le même enfant à moins de 20 jours d'intervalle, seul le premier ECBU était inclus.

## 2.2/ Définitions

Dans cette étude, le diagnostic d'infection urinaire reposait sur l'interprétation des ECBU à partir des critères définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) pour la pédiatrie : bactériurie  $>10^5$  UFC/ml pour un seul germe et leucocyturie significative (leucocyturie  $>10^4$ /ml pour les cytologies manuelles ou leucocyturie  $> 2.10^4$ /ml pour les cytologies réalisées par cytométrie de flux).

La détermination d'une souche productrice de BLSE se faisait au moment de la réalisation de l'antibiogramme. Une bactérie était considérée multi-résistante à partir du moment où elle présentait une résistance à au moins 2 familles d'antibiotiques distinctes.

Lorsqu'une bactérie présentait une sensibilité intermédiaire à un antibiotique, elle était considérée comme résistante.

La C3G testée était la ceftazidime. Lorsqu'une souche était sensible à la ceftazidime, elle était considérée comme sensible aussi à la ceftriaxone et au céfixime.

## 2.3/ Recueil des données

Pour chaque prélèvement d'urine finalement inclus, les paramètres relevés étaient : sexe de l'enfant, âge au moment de l'épisode infectieux, cytologie complète du prélèvement d'urine, bactérie identifiée, antibiogramme complet avec précision en cas de production d'une BLSE.

## 2.4 / Analyse statistique

L'objectif principal de l'analyse statistique a été de décrire l'évolution des résistances des souches de *E.coli* identifiées aux 5 familles d'antibiotiques utilisés dans le traitement des infections urinaires de l'enfant, durant la période allant de Janvier 2004 à Décembre 2014.

Une analyse multivariée tenant compte du sexe et de l'âge des enfants a ensuite été appliquée.

Les tests utilisés ont été le test du  $\chi^2$  de Pearson et le  $\chi^2$  de tendance pour l'analyse univariée et une régression de Poisson pour l'analyse multivariée.

### 3/ RÉSULTATS :

#### 3.1/ Description de la population

Mille cinquante-neuf ECBU revenus positifs à *E.coli* ont été inclus. Le sexe ratio était de 3 filles pour 1 garçon. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 5 ans et 2 mois pour les filles et 1 an et 10 mois pour les garçons (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Cohorte	Sexe 1059 (%)	Âge moyen 4 ans et 3 mois
Filles	777 (73,4)	5 ans et 2 mois
Garçons	282 (26,6)	1 an et 10 mois

#### 3.2/ Evolution du profil de résistance aux antibiotiques de *E.coli*

##### *Ceftazidime*

L'incidence de la résistance à la ceftazidime a significativement augmenté au cours de la période étudiée ( $p = 0,03$ ). L'incidence de ces souches résistantes allait de 1,0% à 2,6% selon les années (tableau 2). Il n'était pas retrouvé de bactérie résistante chez les enfants de moins d'un an.

##### *Aminosides*

Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative de résistance à l'amikacine entre 2004 et 2014 ( $p = 0,28$ ) (tableau 2). L'incidence de la résistance à la gentamicine a significativement augmenté entre 2004 et 2014 ( $p = 0,02$ ) (tableau 2).

##### *Cotrimoxazole*

Dès 2004, l'incidence des *E.coli* résistants était de 21,4%, cette incidence était stable au cours de la période étudiée ( $p = 0,12$ ) (tableau 2).

Tableau 2 : Evolution au cours du temps des résistances de *E. coli* aux antibiotiques

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Pearson	$\chi^2$ de tendance
Pénicilline A	n = 99 54 (54,6) (%)	n = 91 53 (58,2) (%)	n = 87 55 (63,2) (%)	n = 84 39 (46,4) (%)	n = 92 44 (47,8) (%)	n = 93 43 (46,2) (%)	n = 110 69 (62,7) (%)	n = 86 38 (44,2) (%)	n = 96 53 (55,2) (%)	n = 114 69 (60,5) (%)	n = 107 65 (61,3) (%)	<i>p</i>	<i>p</i>
Ceftazidime	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,9)	2 (2,3)	2 (2,1)	3 (2,6)	2 (1,9)	0,78	0,03
Amikacine	1 (1,0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	2 (2,3)	1 (1,0)	3 (2,6)	0 (0)	0,42	0,28
Gentamicine	2 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,2)	2 (2,2)	2 (2,2)	3 (2,7)	4 (4,7)	5 (5,2)	6 (5,3)	2 (1,9)	0,37	0,02
Cotrimoxazole	21 (21,2)	25 (27,5)	18 (20,7)	21 (25)	23 (25,3)	27 (29,0)	32 (29,1)	25 (29,1)	25 (26,6)	30 (26,3)	33 (30,8)	0,88	0,12
Ciprofloxacine	3 (3,0)	2 (2,2)	3 (3,5)	1 (1,2)	3 (3,3)	0 (0)	2 (1,8)	1 (1,2)	2 (2,1)	2 (1,6)	5 (4,7)	0,71	0,91
BMR*	55 (55,6)	58 (63,7)	59 (67,8)	40 (47,6)	48 (52,2)	46 (49,5)	72 (65,5)	43 (50,0)	59 (61,5)	77 (67,5)	67 (62,6)	0,01	0,92

\* : Bactéries multi-résistantes

### *Ciprofloxacin*

L'incidence des souches résistantes à la ciprofloxacin n'a pas augmenté de manière significative ( $p = 0,91$ ) (tableau 2).

### 3.3/ Analyse multivariée

Après ajustement sur l'âge et le sexe des enfants, l'augmentation de l'incidence de souches résistantes à la ceftazidime restait significative ( $p < 0,01$ ) mais il n'y avait plus d'augmentation significative des résistances à la gentamicine.

### 3.4/ BLSE

C'est en 2008 qu'une souche de *E.coli* productrice de BLSE était mise en évidence pour la première fois. Quatorze souches de *E.coli* productrices de BLSE ont été identifiées au total.

### 3.5/ Bactéries multi-résistantes

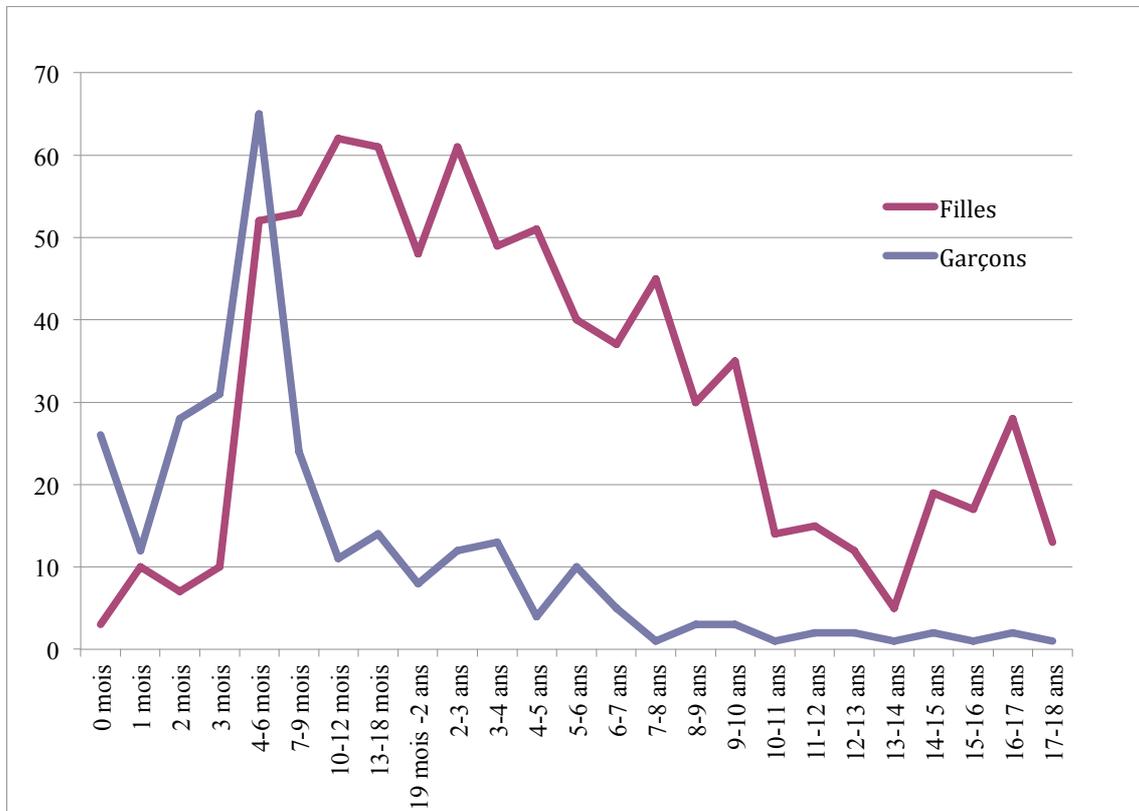
Il existait quelques fluctuations significatives de l'incidence de souches de *E.coli* multi-résistantes d'une année sur l'autre ( $p = 0,01$ ), sans augmentation de cette incidence entre 2004 et 2014 ( $p = 0,92$ ) (tableau 2).

## **4/ DISCUSSION**

La connaissance du profil des résistances aux antibiotiques des souches communautaires locales est utile afin d'adapter les recommandations de traitement édictées par les sociétés savantes au plus proche des agents bactériens responsables des infections urinaires de l'enfant rencontrés dans notre pratique quotidienne.

Dans notre étude, le sexe ratio est très majoritairement féminin avec 3 filles pour 1 garçon. En effet, l'infection urinaire est une pathologie à prédominance féminine (4,6,9,13), excepté chez le nourrisson de moins de 3 mois où le sexe ratio s'inverse avec 3 garçons pour 1 fille (figure 1).

Figure 1 : Répartition du sexe en fonction de l'âge du patient lors du diagnostic d'infection urinaire



Cet aspect particulier de l'incidence des infections urinaires de l'enfant est un phénomène bien connu des pédiatres et des chirurgiens infantiles et s'explique par l'incidence accrue des uropathies malformatives et du reflux vésico-urétral (RVU) chez les nouveaux-nés de sexe masculin (4,6).

Le GPIP en association avec la SFP a publié des recommandations en 2015 à propos du traitement des infections urinaires de l'enfant (16). Les C3G restent une famille d'antibiotiques largement recommandée : la ceftriaxone en IM pour les traitements ambulatoires, le céfotaxime en IV lorsqu'une hospitalisation est nécessaire, le céfixime par voie orale d'emblée ou en relais. Dans notre étude, il est constaté une augmentation significative des résistances à la ceftazidime au cours des 11 années étudiées. Néanmoins le

pourcentage de souches résistantes est très faible (entre 1 et 2,6 %) et ne doit pas remettre en question l'utilisation de cette famille d'antibiotiques en première intention.

Que ce soit aux Etats-Unis, en Allemagne ou au Canada, un traitement par voie orale en première intention est de plus en plus souvent envisagé afin de limiter la pression de sélection antibiotique (17). Les recommandations de 2015 reprennent cette tendance avec la possibilité de prescrire du céfixime chez un enfant de plus de 3 mois sans signes de sepsis sévère, sans antécédent d'uropathie, d'infection urinaire ou d'antibiothérapie récente. Le céfixime n'est pas testé pour les souches bactériennes isolées au CHU de Dijon mais si on considère qu'une souche résistante à une C3G intra-veineuse le sera pour une C3G orale, alors l'incidence des résistances aux C3G orales a significativement augmenté au cours de la période étudiée. Cependant, le taux de bactéries résistantes reste très faible et permet donc l'utilisation du céfixime en première intention.

Bien que déjà possible dans les recommandations de 2007, un traitement initial par aminoside seul n'est que peu utilisé en pratique, probablement à cause des effets indésirables potentiels de ces molécules. Dans les recommandations de 2015, s'il n'y a pas d'indication d'hospitalisation mais qu'un traitement parentéral est à privilégier en première intention, l'utilisation d'un aminoside en monothérapie est de nouveau envisagée. En effet, les souches de *E.coli* communautaires sont sensibles aux aminosides dans la majorité des cas (17) et leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) ne varient pas lorsqu'elles sont productrices de BLSE et que la souche reste sensible. Par contre, la molécule à utiliser a changé : la gentamicine était préférée en 2007 pour son activité sur les entérocoques alors qu'en 2015 l'amikacine est prioritaire. Les données de notre étude vont dans ce sens. Nous avons constaté un pourcentage de résistance plus important pour la gentamicine et en analyse univariée une augmentation des résistances, significative dans le temps, pour la gentamicine : 2 souches résistantes en 2004 (2%), 6 souches résistantes en 2013 (5,3%),  $p$  de tendance  $< 0,02$  ; tandis

que les résistances à l'amikacine étaient stables, 1 souche résistante en 2004 (1%), 3 souches résistantes en 2013 (2,6%),  $p$  de tendance à 0,28.

Que ce soit dans les recommandations de 2007 ou de 2015 l'antibiotique per os à favoriser en relais de l'antibiothérapie parentérale est le cotrimoxazole. Il ne peut être recommandé en première intention lorsqu'un traitement par voie orale est utilisé d'emblée du fait d'un taux de résistance des souches de *E.coli* non négligeable allant de 10% à 58% selon les études (6,13,18) et 21% dans notre étude. Ce taux de résistance varie dans le temps, à la hausse (19) ou à la baisse (15), selon que l'utilisation locale de cet antibiotique augmente (19) ou diminue (15). Nous n'avons pas constaté d'augmentation ou de diminution significative des résistances pour le cotrimoxazole à l'hôpital d'enfants du CHU de Dijon. Si la souche bactérienne est sensible, le cotrimoxazole doit rester l'antibiotique de relais oral avant le céfixime.

Lorsque la souche bactérienne isolée est résistante au céfixime et au cotrimoxazole, une alternative possible est une quinolone. Contrairement à la tendance générale (15,19), l'incidence des souches résistantes à la ciprofloxacine de notre étude est stable au cours du temps et d'une année sur l'autre ( $p$  de tendance = 0,91 ;  $p = 0,71$ ). D'autre part, cette incidence est plutôt faible (allant de 0 % à 4,7 %) en comparaison aux souches de *E.coli* isolées dans les infections urinaires nosocomiales , 7 % au CHU de Rouen en 2011 (13), ou dans les infection urinaires de l'adulte, 17,1% en 2010 aux Etats-Unis (19), 10,5% en 2005 en Israël (15), 19,1% en 2009 au Canada (12). Cependant, le GPIP met en garde les prescripteurs qui souhaiteraient utiliser une fluoroquinolone : une souche bactérienne résistante à l'acide nalidixique est une souche risquant d'acquérir plus facilement des mutations entraînant une résistance aux fluoroquinolones comme la ciprofloxacine en cas d'utilisation de cette molécule (20). C'est pourquoi les quinolones ne doivent être utilisées qu'en dernier recours et avec les plus grandes précautions.

Nous constatons que l'incidence des résistances aux antibiotiques utilisés couramment comme traitement des infections urinaires de l'enfant augmente peu au sein de la flore uropathogène communautaire de Dijon. Après analyse statistique multivariée, seul la ceftazidime voit sa sensibilité diminuer significativement au cours du temps. Des souches productrices d'une BLSE ont certes émergé mais restent anecdotiques et leur incidence est stable. Quant à l'incidence des bactéries multi-résistantes, elle est fluctuante d'une année sur l'autre sans pour autant qu'une augmentation significative ne se dessine sur le long terme. Ces différentes constatations soulèvent plusieurs questions : pourquoi les résistances aux C3G ont-elles augmenté alors que celles du cotrimoxazole, de la ciprofloxacine ou des aminosides sont stables par ailleurs ? Quelles conséquences pour l'utilisation de ces molécules en pratique courante ?

L'explication la plus souvent retenue pour justifier une augmentation des résistances aux antibiotiques est la pression de sélection antibiotique. En effet, l'exposition antibiotique d'une population bactérienne va entraîner l'émergence des bactéries résistantes à cet antibiotique qui vont ensuite se multiplier et disséminer dans l'environnement (21). Une utilisation excessive ou inappropriée (posologie trop faible, durée insuffisante de traitement) des antibiotiques entraîne donc une émergence, une multiplication et une dissémination de cette population bactérienne résistante (14,22). Si l'Agence nationale de sécurité du médicament constate une décroissance globale de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013, l'utilisation de C3G est restée stable en ambulatoire mais a augmenté de 58,6% en milieu hospitalier (23). De même, les consommations de cotrimoxazole, d'aminosides et de quinolones ont clairement diminué entre 2000 et 2013, que ce soit en ambulatoire ou en milieu hospitalier (23). Ainsi, pour les aminosides, la pression de sélection antibiotique ne suffit pas à expliquer l'augmentation des résistances. Différents autres facteurs ont été décrits : la transmission inter-humaine (famille, collectivité), une hospitalisation récente ou

encore le rôle de la chaîne alimentaire (8–10,13,14). En effet, les aminosides comme les C3G sont largement utilisés chez les animaux d'élevage, que ce soit dans un but anti-infectieux ou pour stimuler la croissance (24). Des pathogènes de l'être humain résistants à différentes classes antibiotiques ont été retrouvés en portage chez des animaux d'élevage (25). Notamment *E.coli* qui est une bactérie commensale de l'homme mais aussi des animaux à sang chaud. Si la transmission directe animal-homme existe, c'est un phénomène difficile à mettre en évidence scientifiquement. Quand Madec et al remettent en cause l'idée que le réservoir animal de bactéries résistantes nourrit le réservoir humain de bactéries résistantes à partir du typage moléculaire des bactéries(26), d'autres études retrouvent un haut degré de similitudes génomiques avec des traits de virulences et des caractéristiques de résistances communes entre des souches bactériennes isolées du réservoir humain et celles isolées sur réservoir animal (27, 28). Cette théorie que l'usage large des antibiotiques chez les animaux d'élevage pourrait exercer une pression de sélection antibiotique sur les bactéries pathogènes de l'être humain demande donc à être explorée par des études complémentaires avant de pouvoir être communément admise.

## UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR Mme BANNELIER-CANNARD Margot

### CONCLUSIONS

L'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques est un phénomène préoccupant d'un point de vue épidémiologique et thérapeutique. Qualifier le profil d'évolution de ces résistances est primordial pour adapter les schémas thérapeutiques. Notre étude met en évidence une augmentation significative des résistances aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération des *Escherichia coli* identifiés chez des enfants présentant une infection urinaire. Si les résistances aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération sont suffisamment faibles pour continuer de les utiliser en première ligne, il est nécessaire de renforcer la lutte contre la pression de sélection antibiotique.

De manière pratique, notre étude permet de conforter les recommandations du Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques et de la Société française de pédiatrie pour le traitement des infections urinaires de l'enfant à un niveau local. Lorsqu'une hospitalisation est nécessaire, l'antibiothérapie doit être une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération intra-veineuse, céfotaxime ou ceftriaxone, possiblement associée à de l'amikacine ; lorsqu'un traitement parentéral est administré en ambulatoire, la ceftriaxone est toujours valable mais l'amikacine est à envisager dans le but de limiter la pression de sélection antibiotique par les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ; si un traitement oral est envisagé d'emblée, alors c'est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération orale, le céfixime, à laquelle il faut avoir recours, le taux de résistance au cotrimoxazole étant trop important pour en faire un antibiotique probabiliste. Par contre, une fois l'antibiogramme validé, c'est le cotrimoxazole qui est à favoriser afin de limiter la pression de sélection antibiotique par les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. L'usage parcimonieux des quinolones en pédiatrie est à maintenir mais doit être évoqué lorsque la souche bactérienne en cause est résistante au céfixime et au cotrimoxazole.

Le Président du jury,



Pr. F. HUET

Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 5 Avril 2016  
Le Doyen



Pr. F. HUET

## 6/ BIBLIOGRAPHIE

1. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21; 365(3):239–50.
2. Subcommittee on Urinary Tract infection Subcommittee on Urinary Tract infection, Steering committee on quality improvement and management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011 Aug 28; 128:595-610.
3. Dubos F, Raymond J. Pyélonéphrite aiguë du nourrisson : stratégies diagnostiques. *Arch Pédiatrie*. 2012 Nov; 19, Suppl 3:S101–8.
4. Ferjani A, Mkaddemi H, Tilouche S et al. Caractéristiques épidémiologiques et bactériologiques des bactéries uropathogènes isolées dans un milieu pédiatrique. *Arch Pédiatrie*. 2011 Feb; 18(2):230–4.
5. Prabhu A, Taylor P, Konecny P. Pyelonephritis: What are the present day causative organisms and antibiotic susceptibilities? *Nephrology*. 2013 Jun 1; 18(6):463–7.
6. Yolbaş I, Tekin R, Kelekci S. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Apr; 17(7):971–6.
7. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980 May 16; 289(1036):321–31.
8. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bingen E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Arch Pédiatrie*. 2012 Nov; 19, Suppl 3:S93–6.
9. Dayan N, Dabbah H, Weissman I. Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing and Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *J Pediatr*. 2013 Nov; 163(5):1417–21.
10. Megged O. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria causing community-

acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2014 Apr 5; 29(9):1583-87.

11. Sanchez GV, Baird AMG, Karlowsky JA et al. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary *Escherichia coli* from US outpatients. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jul 25; 69(12):3259-62.

12. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PRS, Simner PJ et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul; 55(7):3169–75.

13. Garraffo A, Marguet C, Checoury A et al. Urinary tract infections in hospital pediatrics: Many previous antibiotherapy and antibiotics resistance, including fluoroquinolones. *Médecine Mal Infect*. 2014 Feb; 44(2):63–8.

14. Duffy MA, Hernandez-Santiago V, Orange G et al. Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis. *Br J Gen Pract*. 2013 Apr; 63(609):e238–43.

15. Rock W, Colodner R, Chazan B et al. Ten years surveillance of antimicrobial susceptibility of community-acquired *Escherichia coli* and other uropathogens in northern Israel (1995-2005). *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2007 Nov; 9(11):803–5.

16. Cohen R, Raymond J, Faye A et al. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. *Arch Pédiatrie*. 2015; 22(6):665–71.

17. Launay E, Bingen E, Cohen R. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2012 Nov; 19, Suppl 3:S109–16.

18. Swerkersson S, Jodal U, Ahrén C et al. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr*.

2014 Aug; 173(8):1075–81.

19. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA et al. In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr; 56(4):2181–3.
20. Ruiz J, Gómez J, Navia MM et al. High prevalence of nalidixic acid resistant, ciprofloxacin susceptible phenotype among clinical isolates of *Escherichia coli* and other *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 Apr; 42(4):257–61.
21. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bingen E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Arch Pédiatrie*. 2012 Nov; 19, Suppl 3:S93-96
22. Cohen R, Raymond J, Gendrel D et al. *Escherichia coli*, un pathogène sous le feu des projecteurs. *Arch Pédiatrie*. 2012 Nov; 19, Suppl 3:S77-79
23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 14/01/2016). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. [en ligne]. <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>>
24. Centre d'information des viandes. (page consultée le 28/10/2015). Cahiers sécurité sanitaire santé animale : usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. Disponibilité sur <<http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2014/04/CIV-cahier-d%C3%A9f-internet-BD.pdf>>
25. Millman JM, Waits K, Grande H et al. Prevalence of antibiotic-resistant *E. coli* in retail chicken: comparing conventional, organic, kosher, and raised without antibiotics. *F1000Research*. 2013; 2:155.
26. Madec J-Y, Gay E. Antibiorésistance: le passage animal-Homme, mythe ou réalité? (page consultée le 28/10/2015). *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*.

Disponible sur <<http://www.ansespro.fr/bulletin-epidemiologique/Documents/BEP-mg-BE53-art16.pdf>>

27. Platell JL, Johnson JR, Cobbold RN et al. Multidrug-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* of sequence type ST131 in animals and foods. *Vet Microbiol.* 2011 May; 153:99-108.
28. Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011 Jul; 17(7): 1216–1222.

**TITRE DE LA THÈSE : Résistances aux antibiotiques de *Escherichia coli* dans les infections urinaires de l'enfant**

**AUTEUR :** Margot BANNELIER-CANNARD

L'infection urinaire est une pathologie courante en pédiatrie et le premier pathogène en cause est *Escherichia coli*. L'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques est un phénomène préoccupant, connu depuis longtemps dans le milieu hospitalier et qui concerne les bactéries communautaires depuis quelques années. Le profil de résistance aux antibiotiques est variable selon les pays. La Société française de pédiatrie et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique ont publié en 2015 des recommandations de prise en charge thérapeutique des infections urinaires de l'enfant. L'objectif de cette étude est d'étudier l'évolution du profil de résistance d'*Escherichia coli* aux 5 familles d'antibiotiques utilisées dans les infections urinaires de l'enfant.

C'est une étude rétrospective portant sur les examens cyto bactériologiques des urines réalisés au CHU de Dijon chez les enfants âgés de 0 à 17 ans, entre janvier 2004 et décembre 2014. Les profils de résistance des souches d'*Escherichia coli* identifiées ont été analysés.

En analyse univariée, les résistances à la gentamicine et à la ceftazidime ont augmenté significativement au cours de la période étudiée ( $p = 0,02$  et  $p = 0,03$  respectivement). Après ajustement sur l'âge et le sexe, seule l'augmentation des résistances à la ceftazidime restait significative ( $p < 0,01$ ). L'incidence des résistances au cotrimoxazole déjà élevée en 2004 (21,2%), restait stable au cours du temps.

Au total, les résistances aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération augmentent mais restent suffisamment faibles pour permettre leur utilisation en première intention dans les infections urinaires de l'enfant. Le cotrimoxazole doit rester l'antibiotique de relais oral à privilégier.

**MOTS CLEFS :** résistance aux antibiotiques, *Escherichia coli*, infections urinaires communautaires de l'enfant