



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


MISE AU POINT

Antibiothérapies curatives des infections urinaires de l'enfant[☆]


Antimicrobial treatment of urinary tract infections in children

F. Madhi^{a,b,c}, A. Rybak^{b,d}, R. Basmaci^{b,e},
 A.-S. Romain^{b,f}, A. Werner^{g,p}, S. Biscardi^{b,h},
 F. Dubos^{b,i}, A. Faye^{b,j}, E. Grimpel^{b,k}, J. Raymond^{b,l},
 B. Ros^{b,m}, R. Cohen^{a,b,n,o,*}

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie (GPIP), Nice, France^c Service de pédiatrie générale, centre hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France^d Urgences pédiatriques, hôpital Robert-Debré, Paris, France^e Service de pédiatrie, hôpital Louis-Mourier, Colombes, France^f Urgences pédiatriques, hôpital Trousseau, Paris, France^g Pédiatre ambulatoire, Villeneuve-lès-Avignon, France^h Urgences pédiatriques, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, Franceⁱ Urgences pédiatriques & maladies infectieuses, CHRU Lille & université de Lille, Lille, France^j Service de pédiatrie, hôpital Robert-Debré, Paris, France^k Service de pédiatrie, hôpital Trousseau, université Paris 6, Paris, France^l Service de microbiologie, hôpital Kremlin Bicêtre, Paris, France^m Urgences pédiatriques, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Bordeaux, Franceⁿ Unité court séjour, petits nourrissons, service de néonatalogie, centre hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France^o Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France^p Association française de pédiatrie ambulatoire, Talence, France

MOTS CLÉS

Enfants ;
 Infections urinaires ;

Résumé Les infections urinaires représentent les infections bactériennes les plus fréquemment documentées en pédiatrie. Les choix thérapeutiques proposés dans ce guide sont issus des recommandations publiées par le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), la

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104786>.

[☆] Version française de l'article : Madhi F, Rybak A, Basmaci R, Romain AS, Werner A, Biscardi S, Dubos F, Faye A, Grimpel E, Raymond J, Ros B, Cohen R. Antimicrobial treatment of urinary tract infections in children. Infect Dis Now 2023;53(8S):104786. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant. ACTIV, 31, rue le Corbusier, Créteil, France.

Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.03.002>

0987-7983/© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Traitement antibiotique

Société française de pédiatrie (SFP) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). En dehors de situations particulières (nouveau-né, neutropénie, sepsis), une bandelette urinaire positive pour les leucocytes ou les nitrites doit précéder la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines et toute antibiothérapie. Après avoir augmenté régulièrement entre 2000 et 2012, la proportion de souches de *Escherichia coli* résistantes par production de β -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) est stable ces dix dernières années, entre 7 et 10 % en pédiatrie. Cependant, il n'est pas exceptionnel qu'aucun antibiotique administrable par voie orale ne soit actif, conduisant soit à prolonger le traitement parentéral, soit à utiliser une association non-orthodoxe comme céfixime + acide-clavulanique. Dans l'objectif d'épargner les antibiotiques de la classe des pénèmes et de favoriser la prise en charge ambulatoire, ce guide privilégie un traitement initial des infections urinaires fébriles en cas de suspicion ou d'infection à E-BLSE, par l'amikacine. Celle-ci reste active sur la majorité des souches d'enterobacterales productrices de β -lactamases à spectre étendu. Elle est donnée en monothérapie pour les patients pris en charge aux urgences pédiatriques ou hospitalisés.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Children;
Urinary tract
infections;
Antimicrobial
treatment;
Antibiotic treatment

Summary Urinary tract infections are the most frequently proven bacterial infections in pediatrics. The treatment options proposed in this guide are based on recommendations published by the *Groupe de Pathologie Infectieuse de Pédiatrie* (GPIP-SFP). Except in rare situations (newborns, neutropenia, sepsis), a positive urine dipstick for leukocytes and/or nitrites should precede a urine culture examination and any antibiotic therapy. After rising steadily between 2000 and 2012, the proportion of *Escherichia coli* strains resistant to extended-spectrum β -lactamases (E-ESBL) has remained stable over the last ten years (between 7 % and 10 % in pediatrics). However, in many cases no oral antibiotic is active on E-ESBL leading either to prolonged parenteral treatment, or to use of a non-orthodox combination such as cefixime + clavulanate. With the aim of avoiding penem antibiotics and encouraging outpatient management, this guide favors initial treatment of febrile urinary tract infections (suspected or actual E-ESBL infection), with amikacin. Amikacin remains active against the majority of E-ESBL strains. It could be prescribed as monotherapy for patients in pediatric emergency departments or otherwise hospitalized patients.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les infections urinaires (IU) représentent les infections bactériennes les plus fréquemment documentées en pédiatrie. La prévalence des IU est estimée à 7,0 % chez l'enfant de moins de 2 ans consultant pour fièvre et à 7,8 % chez les enfants de 2 à 19 ans consultant pour fièvre et/ou signes fonctionnels urinaires [1]. Il est classique de distinguer parmi les IU, les pyélonéphrites et les cystites. Les premières sont fébriles ou surviennent sur des terrains à risque (nouveau-nés, uropathies), exposent à des complications comme les cicatrices rénales, ont des paramètres biologiques inflammatoires élevés et justifient une antibiothérapie permettant d'obtenir des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) sériques suffisants pour traiter une infection systémique. Les secondes surviennent classiquement chez la fille au-delà de 3 ans, ne s'accompagnent ni de fièvre ni de modification significative des paramètres biologiques inflammatoires (si ces examens sont demandés), n'exposent pas à des cicatrices rénales et nécessitent des antibiotiques ayant seulement des concentrations urinaires au-dessus des concentrations minimales inhibitrices (CMI). Cela explique

le fait que le point de rupture, pour le même antibiotique, puisse être différent entre les infections urinaires fébriles et non fébriles : une souche peut alors être classée sur un antibiogramme comme sensible pour la cystite et intermédiaire ou résistante pour la pyélonéphrite.

En pratique clinique, l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) ne doit pas être effectué systématiquement chez les nourrissons ou les enfants fébriles. Il doit être effectué chez ceux qui présentent un risque élevé (nouveau-nés, antécédents d'uropathie sous-jacente, neutropénie septique) et chez ceux qui présentent des signes fonctionnels urinaires ou une fièvre inexplicée d'une durée d'au moins 48 heures. Un calculateur de risque d'infection urinaire de l'université de Pittsburgh, prenant en compte l'âge, le sexe, la circoncision, la durée de la fièvre, les antécédents d'infection urinaire et les résultats des bandelettes urinaires est disponible sur le site <https://uticalc.pitt.edu/> [2]. Il s'agit d'un outil très utile pour sélectionner les nourrissons pour lesquels un examen cyto bactériologique des urines est nécessaire et peut contribuer au choix de la méthode de prélèvement des urines.

En effet, le diagnostic d'infection urinaire est parfois complexe. La probabilité pré-test est très variable d'un enfant à l'autre [1,2] et le risque de contamination est élevé pour les méthodes de recueil urinaire les moins invasives (50–60 % pour la poche de recueil et 25 % pour le prélèvement au jet contre 10 % pour le sondage urinaire et 1 % pour la ponction sus-pubienne) [3,4]. Le sac de collecte peut être contaminé par des bactéries commensales du périnée (similaires à celles impliquées dans les infections urinaires), même dans des conditions de prélèvement optimales. En dehors de situations particulières (nouveau-nés, neutropénie, sepsis, etc.), une bandelette urinaire négative pour les leucocytes ou les nitrites, rend le diagnostic d'infection urinaire hautement improbable (valeur prédictive négative > 90 %) et élimine la nécessité d'un ECBU [2,5–7]. Une BU positive pour les leucocytes et/ou les nitrates affirme quasiment le diagnostic d'infection urinaire mais nécessite un ECBU pour confirmer le diagnostic et obtenir un antibiogramme.

Si l'échantillon d'urine a été prélevé dans une poche de collecte, il convient de discuter de l'opportunité de le vérifier avec un autre échantillon présentant un risque de contamination moindre (prélèvement d'urine par miction, cathétérisme urinaire ou ponction sus-pubienne), sauf si la probabilité pré-test est très élevée (valeur prédictive positive élevée si leucocyturie >>+ et nitrites >+) [2,5]. Des méthodes simples comme la stimulation sus-pubienne augmentent la probabilité d'obtenir des urines à mi-course dans les 5 minutes [8,9]. Bien que rarement utilisée en France, la ponction sus-pubienne est considérée comme la méthode de référence [3,7]. La démarche diagnostique doit être adaptée en fonction de l'estimation de la probabilité pré-test (sexe, âge, tableau clinique, uropathie connue, circoncision chez le garçon, antécédents d'infection urinaire, existence d'un syndrome inflammatoire biologique, etc.), du degré d'urgence et des habitudes locales [1,2,5]. Il est important de souligner qu'une antibiothérapie débutée trop rapidement stérilise souvent les urines, rendant impossible le diagnostic de certitude de l'infection urinaire [5]. Il est également important de souligner que l'échantillon d'urine doit être transporté rapidement au laboratoire à une température de conservation adéquate afin d'éviter la multiplication des bactéries contaminantes.

Par voie orale, ni l'amoxicilline ni l'association amoxicilline-clavulanate n'ont de paramètres PK-PD suffisants pour envisager de les utiliser en traitement initial, même sur des *E. coli* sensibles in vitro : le temps au-dessus de la CMI ne dépasse pas 20 à 30 %, alors qu'on considère qu'un temps optimal devrait être d'au moins 40 % [10]. Certaines équipes les utilisent en relais lorsque la souche est sensible.

La majorité des infections urinaires fébriles dues à des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) deviennent apyrétiques alors même que les patients reçoivent des antibiotiques inactifs ou faiblement actifs [11] malgré des paramètres PK-PD sériques inadéquats. Néanmoins, même si les patients sont apyrétiques, il existe un consensus pour adapter le traitement en faveur d'un traitement actif in vitro sur la souche responsable de l'infection.

En France, la proportion d'entérobactéries BLSE (E-ESBL) dans les infections urinaires de l'enfant a augmenté significativement de 2009 à 2011, date à laquelle elle s'est stabilisée, avec une prévalence actuellement inférieure à 5 % [11–13]. De même, la proportion d'E-ESBL a augmenté régulièrement entre 2000 et 2012, puis s'est stabilisée entre 7 et 10 % en pédiatrie (données ACTIV non publiées pour le portage rectal d'E-ESBL : 8,6 % en 2020, 10,1 % en 2021 et 9,9 % en 2022). [14]. Cette proportion est plus élevée chez les enfants ayant récemment reçu des antibiotiques, ayant été traités pour une infection urinaire ou ayant été hospitalisés [15,16]. Cette stabilisation est probablement liée à la réduction importante des prescriptions de céphalosporines en France depuis 2011, suite aux recommandations (GPIP-SFP-SPILF) pour le traitement des infections ORL, première cause de prescription d'antibiotiques. Souvent, aucun antibiotique oral n'est actif sur les souches E-ESBL. Pour ces raisons, les choix d'antibiotiques proposés dans ce guide varient en fonction de l'âge, des antécédents et du lieu de prise en charge (Tableau 1.). De plus, la prescription d'antibiotiques, et en particulier d'antibiotiques « critiques » (antibiotiques particulièrement susceptibles de générer des résistances bactériennes, ou antibiotiques de « dernier recours »), doit être soigneusement étudiée. Par exemple, l'utilisation des quinolones, qui génèrent des résistances et des effets secondaires parfois sévères et durables, doit être évitée dans la mesure du possible, en particulier lorsque la sensibilité du germe est connue et qu'il existe une alternative [16]. Pour les infections urinaires fébriles à *E. coli* BLSE, l'objectif doit être d'éviter les pénèmes en première intention. Dans cette situation, l'amikacine en monothérapie est le traitement de première intention recommandé dans ce guide [8,17–20]. En effet, l'amikacine est de loin l'aminoglycoside le plus efficace contre les *E. coli* BLSE, et une seule injection (IV lente) par jour est suffisante, permettant un traitement ambulatoire pour la majorité des patients [12]. Les alternatives épargnant les pénèmes (témocilline, céfotaxime, pipéracilline-tazobactam) nécessitent toutes plusieurs injections par jour et une hospitalisation. Enfin, en raison de leurs faibles concentrations digestives, les aminosides semblent avoir un impact limité sur le microbiote intestinal. En raison de leur efficacité et de leur longue demi-vie dans le parenchyme rénal, certaines équipes proposent un traitement de 5 jours sans relais oral. Il n'existe pas d'études cliniques confirmant l'efficacité de ce schéma thérapeutique.

Les *E. coli* ESBL sont généralement résistants à toutes les céphalosporines de troisième génération parentérales et orales. Depuis plus de 10 ans, suite aux premières études réalisées en France, il a été montré que l'adjonction d'acide clavulanique au céfixime permettait de restaurer l'activité de cette molécule in vitro, à des CMI comparables à celles des souches non productrices de SEBL [21]. Dans le cas des infections urinaires causées par des *E. coli* producteurs de BLSE, diverses études cliniques ont confirmé l'efficacité de la combinaison sur le terrain, en tant que traitement de relais [12,22]. Malheureusement, d'une part, il n'existe pas d'acide clavulanique commercialisé sans amoxicilline (la combinaison AAC devrait être prescrite), et d'autre part, il n'y a pas encore d'étude prospective randomisée. Compte

Tableau 1 Traitement des infections urinaires de l'enfant (excluant le nouveau-né).

Situations cliniques	Antibiotiques préférentiels (Traitement initial probabiliste)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
Infection urinaire fébrile (Pyélonéphrite probable)	Patients hospitalisés (1) Cefotaxime 150 mg/kg/j toutes les 8 heures IV Maximum 6 g/j ou	Aminoside (amikacine) si allergie aux β-lactamines	(1) L'hospitalisation est recommandée chez les enfants de < 3 mois ou suspects de sepsis ou présentant une uropathie connue sévère. (2) Après vérification d'une fonction rénale normale. (3) Du fait d'un pourcentage de résistance plus élevé que les C3G injectables et des performances PK-PD modestes, le traitement initial par le céfixime doit être réservé aux patients à bas risque de cicatrice rénale : – > 3 mois – Pas d'uropathie sous-jacente – Absence de sepsis – PCT basse – Bonne compliance, pas de vomissement, possibilité de reconsulter si besoin Le traitement initial est prescrit pour une durée de 2 à 4 j qui correspond généralement à la fois à l'obtention de l'apyrexie et des résultats de l'antibiogramme (ATBG). La durée totale (IV + per os) du traitement est de 10 jours.
Bactérie cible :	Ceftriaxone		Avant un mois, privilégier le céfotaxime. Le relais oral doit être adapté en fonction de l'ATBG avec dans l'ordre de préférence :
<i>E. coli</i> Autres bactéries	50 mg/kg/j en une injection IV ou IM Maximum 2 g/j +		1) Cotrimoxazole (> 1 mois) 30 mg/kg/j de sulfamethoxazole, en 2 prises 2) Céfixime 8 mg/kg/j en 2 prises 3) Amoxicilline si infection à Entérocoque ou <i>Proteus sp</i> sensible. Pour <i>E. coli</i> , l'amoxicilline est utilisée par certaines équipes. Cependant, les performances PK-PD sériques de l'amoxicilline sur <i>E. coli</i> , même sensibles, sont modestes (20 à 30% du temps au-dessus de la CMI)
– <i>Proteus</i> – <i>Klebsiella</i> – Enterocoque – <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Amikacine (2) 20 à 30 mg/kg/j en une injection IVL (30 minutes) Maximum 1 g/j		

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques	Antibiotiques préférentiels (Traitement initial probabiliste)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
	<u>Patients ambulatoires</u> Amikacine 20 à 30 mg/kg/j en une injection IVL (30 minutes) Maximum 1 g/j ou Ceftriaxone 50 mg/kg/j en une injection IV ou IM Maximum 2 g/j ou Cefixime (3) 8 mg/kg/j toutes les 12 heures PO Maximum 400 mg/j Attention si cocci Gram positif au direct de l'ECBU <u>Amoxicilline</u> 100 mg/kg/j toutes les 8 heures IVL Maximum 3 g/j + Gentamicine 5 mg/kg/j en une injection IVL (30 minutes) Maximum 320 mg/j	Teicoplanine 10 mg/kg toutes les 12 heures 3 fois, puis 10 mg/kg/j	4) Association céfixime + amoxicilline-acide clavulanique pour les E-BLSE résistantes au cotrimoxazole (voir arbre décisionnel, Fig. 1) Eviter les quinolones en traitement initial ou de relai oral autant que possible. —Si impossibilité d'avoir un E-test ou résistance de la souche à la pipéracillin-tazobactam, plusieurs options sont possibles (après avis infectiologue) : • Relais oral par des quinolones si souche sensible (+ acide nalidixique sensible) • Amikacine 5 jours au total • Témocilline si souche S • Céfoxitine si souche S Pour les enterobacterales BLSE, certaines équipes utilisent l'amikacine 5 jours en cas d'absence d'alternative au relai oral (du fait de la longue demi-vie dans le parenchyme rénal et dans les urines)

Situations cliniques	Antibiotiques préférentiels (Traitement initial probabiliste)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
Infection urinaire non fébrile (Cystites) Bactérie cible <i>E. coli</i> Autres étiologies bactériennes – <i>Enterococcus</i> – <i>Proteus</i> – <i>Klebsiella</i> – <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<u>Avant</u> ATBG Amox/ac. clav (4) 80 mg/kg/j toutes les 12 heures PO Maximum 3 g/j (5 j) Si jeune fille pubère <u>Fosfomycine (5)</u> 1 sachet de 3 g en 1 prise unique orale	Cotrimoxazole 30 mg/kg/j de sulfamethoxazole toutes les 12 heures PO Max 1,6 g/j ou Cefixime 8 mg/kg/j toutes les 12 heures PO Max 400 mg/j (5 j)	(4) Pour l'Amox/ac. clav, la dose journalière doit être divisée par deux (ex. pour un enfant de 15 kg : 1 dose poids et ½ toutes les 12 heures). (5) en l'absence d'uropathie sous-jacente. Les conseils d'hygiène doivent être associés au traitement antibiotique. Si évolution clinique favorable sous Amox/ac.clav, aucune nécessité de modifier le traitement selon l'ATBG. Les concentrations élevées et prolongées d'acide clavulanique dans les urines permettant d'inhiber la majorité des β-lactamases, expliquent que les concentrations critiques sont différentes pour une infection urinaire haute ou basse. Ainsi, le même <i>E. coli</i> pourra être classé comme sensible à l'association amoxicilline-acide-clavulanique pour une cystite et résistant pour une pyélonéphrite. Si évolution défavorable sous Amox/ac. clav, il faut modifier le traitement selon l'ATBG et privilégier dans l'ordre selon la sensibilité : – Cotrimoxazole – Cefixime NB : <i>Staphylococcus saprophyticus est naturellement résistant à la fosfomycine</i>
Infections urinaires dues à – <i>Pseudomonas sp</i> – Bactéries hautement-résistantes – Bactérie productrice de carbapénémases – Entérocoque résistant aux glycopeptides Infections urinaires compliquées : abcès, lithiase...		<u>Avis de l'infectiologue</u>	
Prostatites Urétrites		<u>Se référer aux recommandations adultes</u>	

IV : intraveineuse ; IM : intramusculaire ; IVL : intraveineuse lente ; PO : orale ; Amox-ac. clav : Association amoxicilline–acide clavulanique

IV : intraveineuse ; IM : intramusculaire ; IVL : intraveineuse lente ; PO : orale ; Amox-ac. clav : Association amoxicilline—acide clavulanique

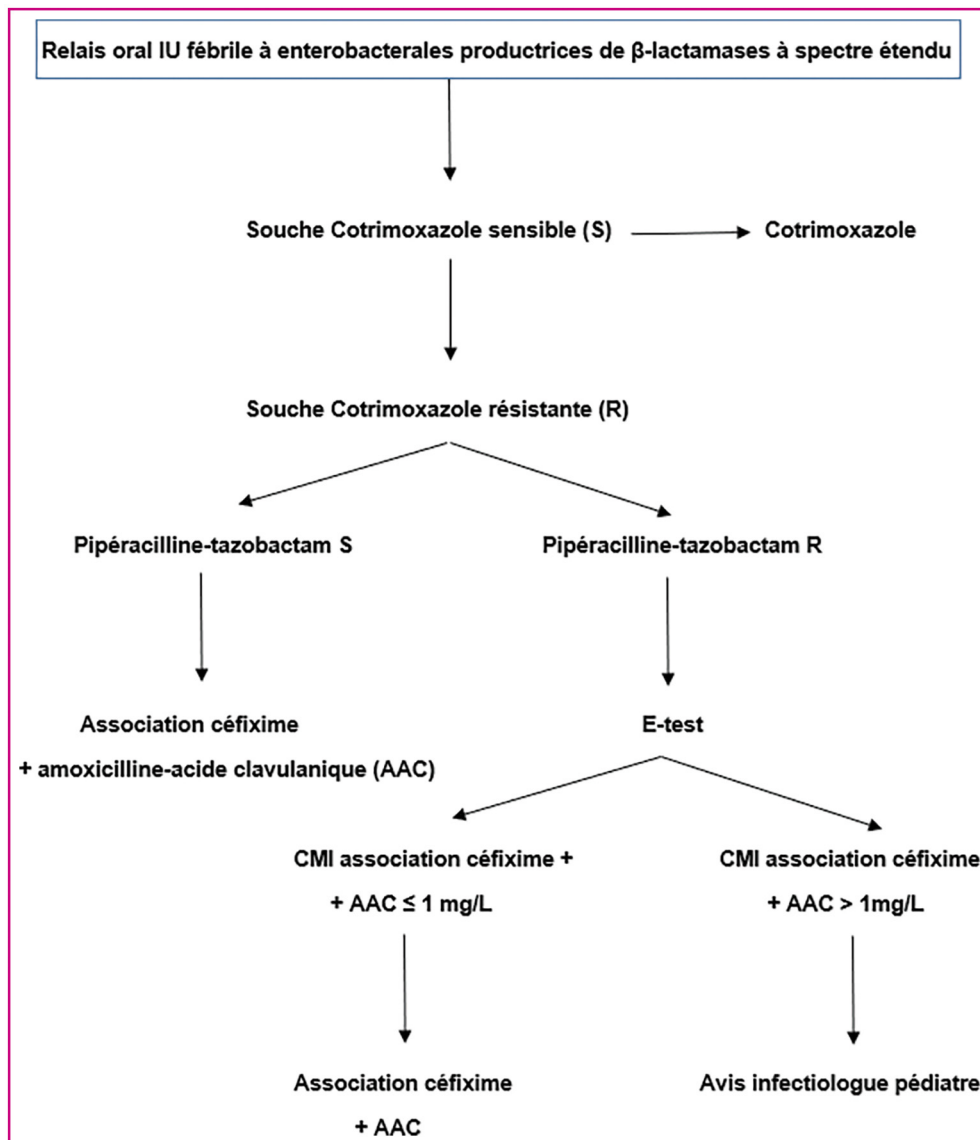


Figure 1. Arbre décisionnel.

tenu de la nature non conventionnelle de la combinaison, il était conseillé, avant de prescrire ce traitement, de vérifier la sensibilité de la souche à l'aide de la technique du double E-test. Des données récentes montrent une excellente corrélation avec la sensibilité à la pipéracilline-tazobactam [22]. Une étude réalisée au Centre national de référence associé.

E. coli de l'hôpital Robert Debré, sur 220 souches d'E-BLSE, a montré une corrélation entre la sensibilité à la pipéracilline-tazobactam et l'association céfixime+acide clavulanique dans 99 % des cas (données non publiées). Cette étude suggère qu'en cas de résistance avérée à la pipéracilline-tazobactam, un E-test devrait être systématiquement réalisé avant la prescription de céfixime+acide clavulanique (25 % des souches restent sensibles au céfixime+acide clavulanique, même en cas de résistance à la pipéracilline-tazobactam). Les restrictions d'utilisation des quinolones font que cette association doit être prescrite préférentiellement en traitement de relais en

cas d'infection à *E. coli* ESBL résistante au cotrimoxazole.

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [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, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>.
- [2] UTICalc version 3.0- <https://uticalc.pitt.edu/> (cited 6/09/23).
- [3] Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health* 2012;48(8):659–64, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02449.x>.
- [4] Kauffman JD, Danielson PD, Chandler NM. Risk factors and associated morbidity of urinary tract infections in pediatric surgical patients: a NSQIP pediatric analysis. *J Pediatr Surg* 2020;55(4):715–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.04.030>.
- [5] Cohen R, Raymond J, Faye A, 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* 2015;22(6):665–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.03.016>.
- [6] Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics* 2014;133(5):e1121–7, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3291>.
- [7] Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595–610, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1330>.
- [8] Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, et al. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *BMJ* 2017;357:j1341, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1341>.
- [9] Tran A, Fortier C, Giovannini-Chami L, et al. Evaluation of the bladder stimulation technique to collect midstream urine in infants in a pediatric emergency department. *PLoS One* 2016;11(3):e0152598, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152598>.
- [10] Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(4):261–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(02\)00022-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00022-5).
- [11] Toubiana J, Timsit S, Ferroni A, Grasseau M, Nassif X, Lortholary O, et al. Community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae invasive infections in children in a University Hospital in France. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(12):e3163, <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003163>.
- [12] Jacmel L, Timsit S, Ferroni A, Auregan C, Angoulvant F, Chéron G. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria caused less than 5 % of urinary tract infections in a paediatric emergency center. *Acta Paediatr* 2017;106(1):142–7, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13546>.
- [13] Lagree M, Bontemps S, Dessein R, Angoulvant F, Madhi F, Martinot A, et al. GPIP. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, national study of antimicrobial treatment for pediatric urinary tract infection. *Med Mal Infect* 2018;48(3):193–201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.007>.
- [14] 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, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-315>.
- [15] 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190910>.
- [16] Hain G, Goldbart A, Sagi O, Ben-Shimol S. High rates of antibiotic nonsusceptibility in gram-negative urinary tract infection in children with risk factors occurring in the preceding month: considerations for choosing empiric treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(7):639–44, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003147>.
- [17] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Antibiotics of the quinolone and fluoroquinolone family administered systemically or by inhalation: risk of disabling, long-lasting and potentially irreversible adverse effects and restrictions on use. 2019. Available at: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administrees-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-deffets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-dutilisation>. Cited July 29.
- [18] Poey N, Madhi F, Biscardi S, Bechet 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, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001636>.
- [19] Polat M, Tapisiz A. Amikacin monotherapy for treatment of febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(4):378–9, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001860>.
- [20] 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* 2015;15:414, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1153-z>.
- [21] Bingen E, Bidet P, Birgy A, Sobral E, Mariani P, Cohen R. 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(7):2540–1, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-315>.
- [22] 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. *PLoS One* 2021;16(9), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257217>, e0257217.