

Infectiologie pédiatrique : quoi de neuf ?

Données épidémiologiques

1. Le pneumocoque

Colonisation rhinopharyngée après vaccin antipneumococcique à 7 puis 13 valences [1]. Une étude a été conduite à Calgary (Canada) de 2003 à 2012, sur une cohorte de 6 149 enfants sains ayant fréquenté sept centres de santé et classés en trois tranches d'âges (12 mois, 18 mois et 4 ans et demi). Celle-ci a évalué la colonisation rhinopharyngée à ce germe en fonction de l'introduction puis de la généralisation des vaccins pneumococciques conjugués PCV7 en 2002 et PCV 13 en 2010.

Un prélèvement nasopharyngé semestriel était assuré au sein de la cohorte d'enfants étudiés de 2003 à 2005, puis annuel de 2006 à 2012.

Au cours de cette étude, le pourcentage des otites moyennes aiguës purulentes a diminué de 14 % avant le début de ces vaccinations, à 5 % en période postérieure à la pratique des PCV7 et PCV13 avec une réduction parallèle de la consommation d'antibiotiques.

Une diminution significative de la colonisation à pneumocoque a été observée de la période 2003-2006 à la période 2010-2012 de 19,9 % à 13,3 % dans toutes les tranches d'âges, qu'il y ait ou non fréquentation d'une collectivité.

Les sérotypes émergents après vaccination par le PCV13 en 2012 sont pour

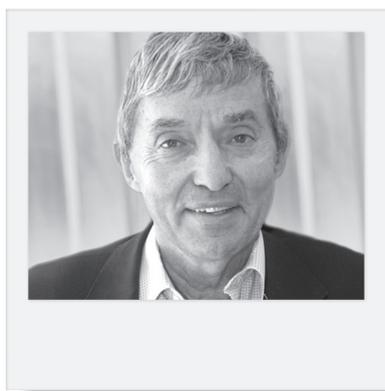
75 % des sérotypes isolés non inclus dans le vaccin PCV13 (11 A ; 15 A/B/C ; 22 F ; 23 A/B ; 35 B/F). En France, les sérotypes d'échappement depuis la généralisation de la vaccination PCV13 demeurent à des taux réduits.

Une étude récente conduite aux États-Unis au sein de huit hôpitaux [2] a confirmé que depuis l'introduction du PCV13 (vaccin pneumococcique conjugué 13), il avait été observé une réduction significative des infections invasives pneumococciques (méningites, pneumonies [diagnostic radiologique et hémocultures positives], épanchements pleuraux...).

De façon parallèle, il a également été observé une légère augmentation des sérotypes isolés non inclus dans le vaccin et rappelé la nécessité du maintien d'observatoires de surveillance pour évaluer les capacités de protection du PCV 13, parallèlement aux exigences d'une détection par les observatoires de surveillance de l'émergence de sérotypes invasifs non inclus dans le vaccin.

2. Le méningocoque

L'incidence annuelle des infections invasives à méningocoque (IIM) reste, depuis 10 ans en France, comprise entre 0,90 et 1,64 pour 100 000 habitants. Les *Neisseria meningitidis* des sérogroupes B et C sont responsables d'environ 90 % des cas de ces infections invasives. Les taux d'incidence sont comparables entre 2011 et 2012.



→ A. BOURRILLON

Service de Pédiatrie générale,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le sérotype a été déterminé pour 98 % des cas déclarés : sérotype B 68 % ; sérotype C 7 %, sérotypes W135 et Y 6 %. Un purpura fulminans a été rapporté chez 22 % des patients. La létalité était de 8 %. Une augmentation de l'incidence des IIMC a été observée chez les enfants âgés de moins de 1 an (groupe non ciblé par la vaccination contre le méningocoque C (comme chez les sujets âgés de plus de 25 ans non ciblés par la vaccination contre le méningocoque C). Ces données constituent une preuve accrue d'une couverture vaccinale encore très insuffisante pour permettre l'installation d'une immunité de groupe.

Par ailleurs, ont été observées deux situations de regroupement spatio-temporel d'IIMB dans deux régions (Pyrénées-Atlantiques et Alsace) et une augmentation de l'incidence de l'infection invasive à méningocoque W135 (importation d'un clone d'Afrique subsaharienne). La proportion d'IIM Y est restée plus élevée que celle observée antérieurement à 2010 (<http://invs.beh/>) [3].

Entérobactéries BLSE

Au sein des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), *Escherichia coli* demeure, au cours de notre dernière mise au point, la préoccupation majeure des pédiatres infectiologues en termes de craintes de diffusion en milieu communautaire et d'impasse thérapeutique, notamment pour le traitement des infections urinaires fébriles.

L'augmentation assez rapide du portage digestif des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération et productrices de BLSE s'est stabilisée tant au niveau du portage digestif que sur le résultat des données épidémiologiques des infections urinaires de l'enfant.

Des prélèvements de selles réalisés entre janvier et avril 2012 chez 419 enfants séjournant dans 27 crèches collectives des Alpes-Maritimes ont révélé cependant un taux de prévalence de 6,7 % [4]. Ces taux demeurent généralement chiffrés, en France, comme inférieurs à 10 %.

De tels résultats doivent être sans doute attribués à une maîtrise plus vigilante des prescriptions ambulatoires de bêta-lactamines (notamment des céphalosporines orales). Ici encore, la nécessité d'observatoires épidémiologiques peut permettre d'espérer enrayer la diffusion de clones de BLSE particulièrement impliqués dans la colonisation digestive [5].

Actualités à propos de quelques pathologies infectieuses

1. Infections urinaires de l'enfant

L'année 2014 a permis, au terme de multiples débats, d'envisager la prochaine publication de recommandations actualisées par le Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques (GPIP) de la Société française de Pédiatrie et la Société de Pathologies infectieuses de Langue Française (SPILF) [7]. La revue de littérature dont nous avons fait mention dans le dernier numéro des actualités infectiologiques pédiatriques soulignait la probabilité de stratégies antibiotiques nouvelles, susceptibles d'être proposées selon l'évolution de la résistance aux antibiotiques des bactéries impliquées dans les infections urinaires de l'enfant.

Les préoccupations se situaient au cours de la période d'émergence à croissance rapide des *E. coli* multirésistants communautaires [6] dans un contexte toujours actuel de non recours possible à des molécules prescrites chez l'adulte (quinolones, fosfomycine, nitrofurantoïne...) mais contre-indiquées chez

l'enfant car n'ayant pas d'AMM ou de formes galéniques pédiatriques.

Le résumé des propositions actuelles vise à préciser les données suivantes :

- le dépistage des infections urinaires (leucocytes et/ou nitrites) implique, au-delà de l'âge de 1 mois, le recours premier aux bandelettes urinaires [8];
- la confirmation du diagnostic d'infection urinaire repose sur l'examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) dont le mode de recueil privilégié devrait être autre que celui de la poche à urines (prélèvement au jet si possible);
- l'hémoculture est un examen complémentaire nécessaire dans les formes sévères (sepsis) chez les enfants à risques (âge inférieur à 3 mois ou avec uropathie sous-jacente);
- l'antibiothérapie ne doit être débutée qu'après les prélèvements bactériologiques;
- le choix des antibiotiques demeure ouvert, mais le pourcentage actuel des souches de *E. coli* BLSE isolées dans les infections urinaires de l'enfant restant inférieur à 10 % ne justifie toujours pas de modifier de façon significative les recommandations de l'ex-AFSSAPS.

2. Pyélonéphrites aiguës

• Traitement d'attaque

Les dernières recommandations des experts proposent ainsi pour les pyélonéphrites aiguës (ou infections urinaires fébriles selon les nouvelles dénominations anglo-saxonnes) : des indications nuancées pour l'antibiothérapie initiale selon le site de consultation, l'âge et l'état clinique de l'enfant et le contexte (uropathie ou antibiothérapie récente). Ainsi, chez un enfant âgé de plus de 3 mois, consultant dans un cabinet médical, peuvent être prescrits après prélèvement urinaire :

- soit un traitement par ceftriaxone 50 mg/kg/j débuté par voie IM,
- soit éventualité admise dans un contexte de non sévérité et en l'absence

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

de terrain à risque d'un traitement oral par céfixime [9].

Chez les enfants âgés de plus de 3 mois examinés aux urgences pédiatriques sans nécessité d'hospitalisation, trois options sont actuellement ouvertes :

- un traitement initial par voie intraveineuse par amikacine 30 mg/kg/j (en une injection) ou ceftriaxone (50 mg/kg/j par injection) [10];
- soit ceftriaxone (50 mg/kg/j en une injection intramusculaire par jour);
- soit éventuellement un traitement oral par céfixime dans les mêmes conditions que précédemment mentionnées.

Ces recommandations ne pourront s'appliquer que tant que le pourcentage de souches d'entérobactéries BLSE restera faible (< 10 %). Dans tous les cas, quel que soit le traitement initial (et *a fortiori* s'il s'agit d'un traitement oral), les résultats de l'antibiogramme doivent être obtenus le plus rapidement possible afin de prescrire dans les 36 à 48 heures suivant l'antibiographie initiale un traitement efficace en cas de souches résistantes.

• Traitement de relais

Il est assuré après résultats de l'antibiogramme par une antibiothérapie orale devant limiter la sélection de résistances bactériennes en utilisant dans le contexte actuel de l'épidémiologie bactérienne, soit le cotrimoxazole – soit si risque résistante au cotrimoxazole – une C3G orale de type céfixime utilisable en pratique à partir de l'âge de 3 mois.

3. Cystites

Les recommandations actuelles rappellent :

- la nécessité de confirmer le diagnostic par un recours systématique à un ECBU et la prescription initiale avant même les résultats de cet examen d'une antibiothérapie par voie orale;

- amoxicilline-acide clavulanique en trois prises (du fait d'une forte concentration intravésicale);
- le cotrimoxazole en deux prises;
- en dernier lieu, le céfixime en deux prises.

L'ensemble de ces traitements est d'une durée totale de 5 jours.

4. Pneumonies communautaires acquises de l'enfant

• Épidémiologie

Les sérotypes 1, 3, 5, 7F et 19A étaient, selon les études épidémiologiques, nécessitant des examens bactériologiques au premier rang desquels les hémocultures (quoique de faible sensibilité chez l'enfant, < 10 %) les plus fréquemment impliqués au terme de la généralisation de la prescription du vaccin conjugué 7 valences (PCV 7).

En France, la substitution depuis juin 2010 de ce vaccin par le conjugué 13 valences (PCV 13) a conduit à des études observationnelles prospectives rigoureuses. L'une des plus remarquables conduite par le GPIP de la Société Française de Pédiatrie et l'Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV) a été rapportée par François Angoulvant dans un article de *Clinical Infectious Diseases* [11].

Cette étude prospective observationnelle a été conduite au sein de huit services d'urgences de juin 2009 à mai 2012, et a permis l'inclusion d'enfants âgés de 1 mois à 15 ans ayant un diagnostic de pneumonie confirmé par l'examen radiologique. 5 645 enfants ayant une pneumonie aiguë communautaire ont été étudiés parmi les 953 274 consultations aux urgences incluses dans les centres d'études.

- **Le diagnostic** de pneumonie communautaire associée à une pleurésie puru-

lente a été porté chez 365 enfants avec confirmation bactériologique de l'origine pneumococcique dans 136 cas.

Les résultats ont mis en évidence que, malgré l'augmentation du nombre de consultations effectuées aux urgences au cours de la période (4,5 %), le pourcentage des pneumonies aiguës communautaires (PAC) avait diminué de 16 % chez l'ensemble des enfants âgés de moins de 15 ans et au cours de la même période de 32 % chez les nourrissons.

- Le pourcentage des pneumonies aiguës communautaires avec CRP > 120 mg s'est réduit de 41,3 % à 29,7 %.
- Le pourcentage des pleurésies purulentes (toutes causes bactériennes confondues) s'est réduit de 53 %.
- Le pourcentage des pneumonies et pleurésies avec documentation bactériologiques à pneumocoque (hémocultures, antigénurie pneumococcique par technique Binax, culture du liquide pleural, PCR) s'est réduit de 63 % avec une baisse de 74 % des pneumocoques dont les sérotypes étaient inclus dans le vaccin PCV13.

Cette remarquable étude suggère un impact très fort du vaccin pneumococcique conjugué 13 valents sur les pneumonies aiguës communautaires, les épanchements pleuraux et les pneumonies à pneumocoques, ces données étant liées en particulier à la réduction des sérotypes inclus dans le vaccin 13 valences.

- **Les traitements antibiotiques** proposés pour les pneumonies aiguës de l'enfant font encore l'objet de discussions vis-à-vis des stratégies à adopter entre infectiologues pédiatres et pneumologues. On peut retenir qu'actuellement :

- le traitement premier des pneumonies aiguës communautaires de l'enfant avant l'âge de 3 ans est l'amoxicilline *per os* pour les pneumonies sans signes de sévérité;
- après l'âge de 3 ans, l'amoxicilline voire un macrolide (si une approche

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

probabiliste d'infection à mycoplasme paraît possible chez les enfants plus âgés) (> 5 ans) sont recommandés en premier lieu;

– les pneumonies avec signes de gravité et les pleurésies purulentes conduisent un débat ouvert entre les propositions actuelles de C3G injectables + vancomycine ou des associations premières couvrant à la fois les PSDP (pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline; *Staphylococcus aureus* et le streptocoque du groupe A).

5. Infections superficielles de la peau et dermohypodermes bactériennes

Une excellente mise au point a été publiée récemment par Mathie Lorrot *et al.* dans les *Archives de Pédiatrie* [12]. Elle vise à préciser les indications de l'antibiothérapie dans un tel contexte.

Les deux principaux germes des infections cutanées de l'enfant sont *Staphylococcus aureus* (SA) et le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA). Les infections cutanées bénignes ne nécessitent pas de prélèvement bactériologique local.

L'impétigo (SGA) se traite, outre le lavage quotidien à l'eau et au savon, par une antibiothérapie locale préférentielle: mupirocine (Mupiderm) efficace sur SGA et SA ou l'acide fusidique. L'antibiothérapie orale n'est réservée qu'aux formes sévères (impétigo bulleux ou nombre d'éléments supérieurs à 5 ou extension rapide). L'antibiothérapie recommandée en l'absence d'allergie à la pénicilline est alors l'amoxicilline-acide clavulanique par voie orale.

Les infections cutanées profondes sont actuellement divisées en deux groupes: des hypodermes bactériennes non compliquées souvent reliées à une porte d'entrée cutanée (plaies, brûlures, piqûres d'insectes, varicelle). Les cibles bactériennes demeurent *S. aureus* et SGA, et le traitement antibiotique reste

en l'absence de facteurs de sévérité l'amoxicilline-acide clavulanique par voie orale. Ce traitement s'imposerait par voie parentérale intraveineuse en cas de terrain à risque ou de signes de sepsis associé.

Les dermohypodermes bactériennes compliquées regroupent les chocs toxiques et les dermohypodermes bactériennes nécrosantes qui imposent une prise en charge médico-chirurgicale précoce en milieu de réanimation avec prescription d'une antibiothérapie parentérale associant généralement amoxicilline-acide clavulanique et clindamycine.

6. Infections ostéo-articulaires [13]

L'actualité demeure liée à la fréquence reconnue croissante par les techniques de PCR de *Kingella kingæ* comme agent pathogène le plus fréquent des infections ostéo-articulaires de l'enfant âgé de moins de 4 ans (80 % des cas). Ces infections sont le plus souvent bénignes et n'évoluent pas telles celles à *S. aureus* vers des complications sévères dont le choc septique [14].

L'antibiothérapie intraveineuse initialement probabiliste, actuellement proposée dans de telles infections, est ainsi adaptée à *S. aureus* sensible à la méthicilline et *K. kingæ* et repose en premier choix sur le céfamandole 35 mg/kg/6 h avec comme une alternative l'amoxicilline-acide clavulanique (40 mg/kg/6 h) et relais *per os* de premier choix selon l'adaptation au germe: l'amoxicilline si *K. kingæ*, ou par l'amoxicilline-acide clavulanique (voire le céfadroxil ou la clindamycine) si *S. aureus*.

7. Quelques réflexions infectiologiques associées actuelles concernant l'indication des prescriptions antibiotiques [15]

Un article récent concernant "l'antibiorésistance: les échecs des traitements

antibiotiques, des prescriptions erronées et les auto-traitements", analyse les prescriptions sur une très large cohorte. Dans l'étude mentionnée, l'échec est défini comme la nécessité d'une nouvelle prescription antibiotique dans le mois suivant la première prescription antibiotique avec reprise des signes infectieux...

L'intérêt de cette étude réside, plus que dans les causes des échecs, sur l'analyse des prescriptions sur une cohorte de 14 millions de patients (adultes et enfants) ayant fréquenté 700 cabinets de médecine générale. Les principales données en sont les suivantes:

- 60 millions de prescriptions d'antibiotiques ont été analysées;
- 64 % ont été des prescriptions de première ligne (pas d'antibiotiques prescrits au cours du mois précédent);
- ces prescriptions concernaient pour:
 - 39 % des infections des voies respiratoires supérieures (otites moyennes aiguës exclues);
 - 29 % des infections des voies respiratoires inférieures (non précisées);
 - 23 % des infections de la peau;
 - 9 % seulement une otite moyenne aiguë purulente.

L'analyse de ces diagnostics ayant conduit à une antibiothérapie peut apporter quelques interrogations quant à la justification de leurs indications. L'antibiotique le plus habituellement prescrit était cependant l'amoxicilline (42 %), décrit comme à moindre risque d'échec.

8. À propos des génériques... "2 ou 3 choses que l'on sait d'eux" [16]

Dans un récent éditorial de la lettre de l'infectiologue, Jean-François Bergmann interpellait les lecteurs dans une approche conduisant prescripteurs et distributeurs à quelques exigences d'analyse concernant les griefs formulés vis-à-vis des génériques.

>>> 86 % des antibiotiques sont prescrits sous forme générique. Aucune incidence de ceux-ci ne peut être décrite dans l'induction des phénomènes de résistance.

>>> Les bornes d'équivalence pour une étude de bioéquivalence entre un générique et un princeps ont été artificiellement fixées entre 80 et 125 % selon des variabilités interindividuelles et intra-individuelles de pharmacocinétiques tout autant observées, voire bien supérieures lors de la prise du médicament princeps.

>>> L'efficacité du transfert d'un générique vers un autre paraît un faux problème. Les pharmaciens sont en général fidèles à leurs génériques... et les familles à "leur pharmacien". Des différences entre le princeps et le générique ont été souvent accusées à juste titre de générer des effets indésirables spécifiques... mais l'inverse est également constaté, et certains excipients spécifiques du princeps ont pu être bien moins supportés que les excipients du générique...

>>> Les erreurs liées à des différences de formes, de goût et de couleurs ont été décrites avec des conséquences nuisibles possibles à la compliance thérapeutique. De nouveaux textes législatifs conduisent actuellement la mise sur le marché de génériques ayant une similitude de présentation par rapport au princeps. Cela ne signifie pas que tous les problèmes soient résolus notamment vis-à-vis de la nécessité du contrôle des sites de fabrication, de la rigueur des études de pharmacovigilance dont il faut rappeler qu'elles relèvent

pour les génériques des laboratoires du princeps... ce qui peut apparaître paradoxal !

Ainsi, selon l'auteur, il convient de considérer avec attention l'impact sur la "confiance" en la prescription par la pression des organismes payeurs qui induit le recours aux génériques contre la volonté du médecin ou des patients susceptibles de contribuer des intolérances susceptibles... de conduire à des effets indésirables mal expliqués.

Le générique s'inscrirait ainsi dans une relation nécessitant une confiance qui, dans le domaine pédiatrique, impliquerait le trio médecin-pharmacien-famille. Ainsi, dans le monde du générique, "il faudrait surtout expliquer" pour que le "malade" n'ait pas à se plaindre... "Essayons donc de convaincre mais ne forçons pas un malade, ou une famille qui n'est pas convaincue."

Qu'en est-il cependant de la confiance ou de la conviction induite chez l'enfant dans un tel mode de prescription ?

Bibliographie

1. RICKETSON LJ *et al.* Trends in asymptomatic nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Calgary (Canada). *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:724-730.
2. KAPLAN SL, BARSON WJ, LIN RL *et al.* Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:3:203-207.
3. BARRET AS, DEGHMANE AE, LEPOUTRE A *et al.* Les infections invasives à méningocoque en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. *Bull Épidémiol Hebd*, 2014(1.2):25-31.
4. BRUNO P, DUNAIS B, BLANC V *et al.* Portage digestif d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3e génération et productrices de bêta-lactamases à spectre étendu chez les enfants fréquentant les crèches collectives des Alpes-Maritimes en 2012. *BEH*, 2014, n° 24-25.
5. BONACORSI S *et al.* Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. Le point en 2014. *Arch Pediatr*, 2014;21:1812.
6. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du GPIP et de la SPILF. *Archives Françaises de Pédiatrie* (à paraître).
7. MARIANI KURKDJIAN P, DOIT C, BINGEN E. Extended spectrum beta-lactamases producing enterobacteriaceae. *Arch Pediatr*, 2012; 19:S93-S96.
8. Dubos F, Raymond J. Febrile urinary tract infection in infants: diagnosis strategy. *Arch Pediatr*, 2012;19:S101-S108.
9. CHERON G, BOCQUET N, JACMEL S *et al.* Traitement oral des pyélonéphrites aiguës. Étude Clinique. *Arch Pediatr*, 2014;21: 179-180.
10. GOHEN R, GILLET Y, FAYE A. Synthesis of management of urinary tract infectious in children. *Arch Pediatr*, 2012;19:S124-S128.
11. ANGOUVANT F, LEVY C, GRIMPREL E *et al.* Early impact of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine on community acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*, 2014;58:918-924.
12. LORROT M, BOURRAT E, DOIT C *et al.* Infections superficielles de la peau et deux hypodermes bactériennes. *Arch Pediatr*, mai 2014.
13. LORROT M, DOIT C, VJINX C *et al.* Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires de l'enfant. *Arch Pediatr*, 2014;21:176-178.
14. BASMICI R, ILHARREBORDE B, LORROT M *et al.* Predictive score to discriminate *Kingella kingae* from *Staphylococcus aureus* arthritis in France. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 12:1120-1121.
15. CRAIG JC, BERNI E, JENKINS JONES P *et al.* Antibiotic treatment failure in four common infectious in UK primary care. *BMJ*, 2014;349:g5493.
16. BERGMAN JF. Génériques : deux ou trois choses que je sais d'eux. *La Lettre de l'Infectiologie* n°4, août 2014.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.