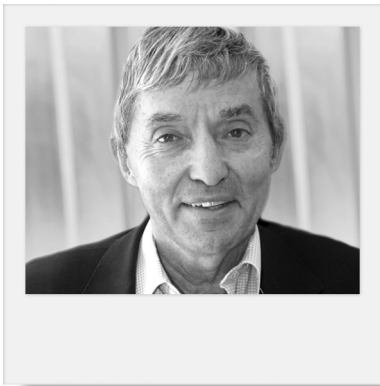


L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Infectiologie pédiatrique : quoi de neuf ?

Des ex-futures recommandations de l'AFSSAPS enfin diffusées [1]



→ **A. BOURRILLON**
Service de Pédiatrie,
Hôpital Robert Debré,
PARIS.

Au cours de notre mise au point de l'année 2011 [2], nous rappelons le caractère évolutif des données épidémiologiques bactériennes les plus récentes en termes de résistance aux antibiotiques [3] :

- une plus grande sensibilité des germes responsables des infections des voies respiratoires hautes ;
- un constat inquiétant confirmant l'émergence d'entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE).

Infections des voies aériennes supérieures : otites moyennes aiguës

Au cours de l'année 2011, une étude de portage nasopharyngé mettait en évi-

dence une très importante réduction des souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline [4].

Une telle évolution avait été associée à la généralisation du vaccin conjugué pneumococcique à 7 valences, au prix de l'émergence de certains sérotypes de remplacement (au premier rang desquels le 19A) et d'une politique de communication concernant des impératifs de réduction de prescriptions des antibiotiques ("Les antibiotiques, c'est pas automatique").

Depuis le remplacement, en juin 2010, du vaccin 7-valent par le Prévenar 13, la réduction du portage du sérotype 19A s'est trouvée confirmée sans qu'il ait été précisé actuellement d'émergence significative de nouveaux sérotypes d'échappement.

On devait observer parallèlement une diminution de la résistance acquise des *Haemophilus influenzae* aux bêtalactamines par sécrétions de bêtalactamases, celle-ci étant limitée, en 2010, à 15 % des souches isolées, avec une légère augmentation des souches résistantes à l'ampicilline par modification des PLP.

De telles constatations apaisantes contrastaient avec le constat inquiétant de la confirmation et de la majoration de l'émergence d'entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE).

Ainsi, les données finalisées des recommandations de "proscription et de prescription des antibiotiques au cours des

infections des voies respiratoires hautes de l'enfant" demandaient à être publiées "dans l'urgence" par ce qui était encore l'AFSSAPS. Le directeur de celle-ci devait cependant, tout en admettant qu'elles "correspondaient à un besoin de Santé publique", refuser leur publication au motif que "certains experts avaient des liens d'intérêts auprès des firmes pharmaceutiques", et ce bien que ces recommandations ne soient jamais apparues comme susceptibles de faciliter le recours à des molécules récentes non génériques [5].

Dans ce contexte cependant, le directeur de l'AFSSAPS devait approuver la publication de ces recommandations sous l'égide des sociétés savantes : Société de pathologies infectieuses de langue française (SPILF) et Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP) de la Société française de pédiatrie [5].

Applications : recommandations antibiotiques à propos des otites moyennes aiguës de l'enfant en 2012

1. Quelles indications ?

Il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement des antibiotiques dans les situations suivantes :

- otites congestives et otites séromuqueuses ;
- otites moyennes aiguës purulentes chez des enfants âgés de plus de 2 ans, peu symptomatiques.

INFECTIOLOGIE

La prescription est à l'inverse recommandée pour les otites moyennes aiguës purulentes des enfants âgés de moins de 2 ans (ou de plus de 2 ans à symptomatologie générale et fonctionnelle "bruyante").

2. Quels antibiotiques ?

L'amoxicilline est recommandée comme l'antibiotique de premier recours pour le traitement initial des otites moyennes aiguës, lorsque celui-ci est indiqué, sur des critères cliniques strictement définis.

3. Quelle posologie ?

80-90 mg/kg/jour (pendant 8 à 10 jours chez l'enfant âgé de moins de 2 ans ; 5 jours chez l'enfant plus âgé si ce traitement est indiqué), en 3 voire 2 prises, quand le temps de l'administration ne peut être équidistant de 8 heures.

D'autres antibiotiques peuvent être proposés dans certaines situations :

- > amoxicilline-acide clavulanique en cas de syndrome otite-conjonctivite (probabilité plus élevée d'infection à *Haemophilus influenzae*);
- > cefpodoxime uniquement en cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines;
- > si échec seulement d'un traitement initié par l'amoxicilline :
 - en cours de traitement : amoxicilline-acide clavulanique ou cefpodoxime-proxétil;
 - à la fin du traitement : amoxicilline-acide clavulanique.

Un avis ORL n'apparaît nécessaire pour éventuelle paracentèse à visée bactériologique qu'en cas de 2^e échec après modification de l'antibiothérapie initiale.

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

L'expansion des bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu

(BLSE) et leur diffusion actuelle en milieu communautaire se sont confirmées en 2012 comme un problème mondial de Santé publique.

1. Définitions

Les bêta-lactamases à spectre étendu sont des enzymes capables d'hydrolyser les oxymino-céphalosporines, c'est-à-dire les C3G et le monobactam (mais pas le céfoxitime). Les carbapénèmes restent sensibles.

Les BLSE sont inhibés par les inhibiteurs de bêta-lactamases tels que l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam [6]. Cette propriété est utilisée pour leur détection sur antibiogramme.

Les BLSE sont portées par des plasmides de résistance hébergeant des gènes codants pour d'autres familles d'antibiotiques (aminosides, cyclines, triméthoprime, sulfaméthoxazole, quinolones), réduisant ainsi le panel des antibiotiques efficaces.

2. Une pandémie mondiale

Malgré les incertitudes des données épidémiologiques recueillies, on peut admettre que l'incidence des entérobactéries BLSE devient majeure dans de nombreux pays (Asie, Afrique, pourtour du bassin méditerranéen, Amérique du sud). Elle est facilitée par la transmission oro-fécale, amplifiée par la prescription anarchique d'antibiotiques et diffusée par les voyages.

En Europe, la surveillance porte sur toutes les entérobactéries dont la résistance aux C3G par BLSE pourrait être impliquée.

Les études européennes évaluant le portage digestif asymptomatique des souches de BLSE traduisent une situation devenue inquiétante notamment dans le sud de l'Europe (Grèce, Espagne et Italie).

En France, l'incidence des bactéries nosocomiales à BLSE a presque doublé (8,5 % en 2010; 15 % en 2011) [7] avec une fréquence accrue de résistance d'*E. coli* aux C3G.

Impact sur la Santé publique en 2012 : prévention et surveillance

Les échecs croissants de traitement des pyélonéphrites aiguës par les C3G sont liés le plus souvent à des bactéries productrices de BLSE (6 % des *E. coli* en 2011) [8].

Les facteurs de risques ont par ailleurs été précisés :

- traitement prophylactiques des reflux vésico-urétéraux, pathologies digestives chroniques, maladies systémiques;
- surtout chez l'enfant exempt de toute pathologie connue, prescriptions de céphalosporines de 3^e génération au cours des 3 mois précédents.

A un moindre degré, peuvent être en cause, du fait de résistances codées par un même plasmide, des prescriptions antérieures de triméthoprime-sulfaméthoxazole et de fluoroquinolones.

On conçoit l'importance d'accroître, en 2013, les recommandations de réduction de prescriptions à l'extrême des céphalosporines de 3^e génération au cours des épisodes d'infections des voies respiratoires hautes de l'enfant.

Quel traitement antibiotique aujourd'hui et demain pour les infections à bactéries productrices de BLSE ?

L'imipénème est le carbapénème le plus fréquemment utilisé par les équipes pédiatriques françaises. Sa stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases en constitue le traitement actuel de choix des infections à bactéries productrices de BLSE. Le

méropénème serait moins pourvoyeur d'effets indésirables.

Les traitements du futur sont engagés par l'émergence croissante de résistances aux carbapénèmes qui doit faire envisager des alternatives thérapeutiques possiblement préférentielles par voie orale [8].

Toutes les associations actuellement proposées sont cependant non "orthodoxes" et doivent être évaluées avec prudence sur le plan clinique.

Ainsi, des stratégies antibiotiques, encore incertaines, conduisent plus que jamais à insister sur l'intérêt du dépistage des BLSE notamment chez les enfants à risques accrus de portage. Le futur immédiat pourrait aussi, dans ce contexte, mettre en perspective de nouvelles stratégies de traitement initial des pyélonéphrites aiguës de l'enfant.

Que sont devenues les pneumonies nécrosantes à staphylocoques de l'enfant ?

Les staphylococcies bulleuses du nourrisson ou staphylococcies pleuropulmonaires décrites dans les années 1950 constituaient alors la forme habituelle des pneumopathies nécrosantes [9].

En 2001, des pneumopathies nécrosantes communautaires sévères (à mortalité élevée) à *S. aureus* avaient été décrites chez des enfants hospitalisés en réanimation [10]. Elles étaient reliées à la pathogénicité d'une toxine produite par *S. aureus*, la leucocidine de Pantón et Valentine (LPV).

Les tableaux concernaient avant tout des adolescents dont le tableau clinique initial était celui d'un syndrome gripal rapidement complété par des signes respiratoires sévères précédant un choc septique, voire un SDRA, et associé à une leucopénie.

Les observations actuellement recueillies et dont le nombre semble s'être récemment accru demeurent principalement reliées à *S. aureus* LPV+ mais dans un contexte plus proche de celui des staphylococcies bulleuses initialement décrites chez le nourrisson.

Elles s'accompagnent habituellement à cet âge d'une fièvre élevée avec des signes de détresse respiratoire modérés, sans sepsis ni leucopénie.

Elles impliquent un traitement antibiotique probabiliste initial en France par cloxaciline (IV). Si suspicion LPV+, il convient d'ajouter de la clindamycine (à visée antitoxinique) ou de la rifampicine. Leur pronostic est le plus souvent favorable.

La quasi-totalité des souches de *S. aureus* identifiées au cours de ces pneumonies nécrosantes, en France et dans la majorité des pays européens, demeure sensible à la méticilline. En cas de SARM, le clone le plus fréquemment associé à la présence de LPV est le ST80.

A l'inverse, l'épidémiologie américaine est actuellement beaucoup plus alarmante [11] dans un contexte d'infections sévères (essentiellement cutanées), mais également de pneumonies nécrosantes liées à de nouveaux types de *S. aureus* résistants à la méticilline génétiquement différents des SARM hospitaliers (clone prédominant USA 300) [12].

L'épidémiologie des infections invasives à *Neisseria meningitidis* a-t-elle évolué ?

Les antigènes capsulaires du méningocoque définissent son sérotype. Douze sont actuellement décrits. Les plus fréquents en France sont les sérotypes B et C responsables de plus de 90 % des infections invasives à ce germe.

La biologie moléculaire a également permis de classer les méningocoques

indépendamment de leur polysaccharide capsulaire selon leur génotype ST.

Des complexes clonaux ont ainsi été décrits dont la fréquence est actuellement par ordre décroissant en France : ST-41/44 ; ST-32 ; ST-11 ; ST-269.

L'année 2012 a confirmé les seuils d'alerte en Afrique subsaharienne d'épidémies d'infections invasives à *N. meningitidis* liées au sérotype W135. Celles-ci concernent les pèlerins de La Mecque mais aussi leurs contacts, à la suite de l'expansion d'une souche W135 de complexe clonal ST-11.

On doit souligner les originalités de présentation clinique atypiques de ces infections liées au sérotype W135 [13] : le jeune âge (pic d'incidence : 6 à 9 mois) ; la prédominance de tableaux de méningites (ST-11) mais aussi de tableaux cliniques non méningés et notamment d'arthrites septiques [14] (complexe clonal [ST-22]) et de méningococcémies.

Il convient d'insister sur les exigences de réseaux de surveillance étroite de la répartition des différents sérotypes de méningocoques impliqués dans les infections invasives à méningocoques.

L'alerte actuelle concerne en effet aussi bien les enfants ayant effectué des séjours dans les pays d'hyperendémie que des contages familiaux auprès de pèlerins revenus de La Mecque mais n'ayant pas quitté la région métropolitaine.

Les actions de Santé publique doivent ainsi considérer avec vigilance les mesures de protection vaccinale à instituer quand nécessaire vis-à-vis du sérotype W135. Seul le vaccin conjugué tétravalent ACYW135 (Menveo) incluant le W135 bénéficie actuellement de l'AMM pour les enfants âgés de 2 à 11 ans.

Un vaccin contre le méningocoque B constitué de composés antigéniques

INFECTIOLOGIE

présents au sein de la majorité des souches est en cours de mise au point. Il devrait être hautement immunogène et bien toléré.

Bibliographie

1. COHEN R. Les ex-futures recommandations de l'AFSSAPS sur le traitement antibiotique des infections ORL de l'enfant. *Médecine et Enfance*, 2012 ; 11-16.
2. BOURRILLON A. Infectiologie pédiatrique: quoi de neuf? *Réalités Pédiatriques*, 2011 ; 164 : 10-12.
3. COHEN R, BINGEN E, GRIMPREL E *et al.* Résistance aux antibiotiques : un nouveau tournant à ne pas manquer. *Archives de Pédiatrie*, 2011 ; 18 : 359-361.
4. COHEN R, BINGEN E, LEVY C *et al.* Résistance du pneumocoque et d'*Haemophilus influenzae* isolées de la flore nasopharyngée de l'enfant ayant une otite moyenne aiguë entre 2006-2010. *Archives de Pédiatrie*, 2011 ; 8 : 926-931.
5. SPILF, SFP, GPIP. Recommandations de bonnes pratiques "Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant". <http://www.infovac.fr/>
6. PATERSON DL, BONOMO RA. Extended-spectrum β lactamases : a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005 ; 18 : 657-686.
7. DOIT C, MARIANI-KURDJIAN P, BINGEN E. Extended-spectrum beta-lactamase producing-enterobacteriaceae. *Arch Pediatr*, 2010 ; 17 S 4 : S140-144.
8. BINGEN E, BIDE P, BIRGY A *et al.* In Vitro interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against extended-spectrum Beta Lactamase producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection. *J Clin Microbiol*, 2012 ; 50 : 2540. DOI: 10.1128/JCM.00526-12.
9. SHIM M, FIRLZI S, MELHEM RE. Staphylococcal pneumonia in infants under the age of 6 months. *Dis Chest*, 1965 ; 48 : 6-13.
10. GILLET Y, ISSARTEL B, VANHEMS P *et al.* Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*, 2002 ; 2 : 359 : 753-759.
11. KLEVENES RM, MORRISON MA, NADDLE J *et al.* Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*, 2007 ; 298 : 763-771.
12. DEL GIUDICE P, TATTEVIN P, ETIENNE J. Infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline communautaire. *Press Med*, 2012 ; 41 : 713-720.
13. LEVY C. Association of meningococcal phenotypes and genotypes with clinical characteristics and mortality of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2010 ; 29 : 618-623.
14. FAYE A, MARIANI KURDJIAN P, TAHA MK *et al.* Clinical features and outcome of pediatric *Neisseria meningitidis* serogroup W135 infection : a report of 5 case. *Clin Infect Dis*, 2004 ; 38 : 1635-1637.

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