

**PRESCRIPTION RAISONNEE
CHEZ L'ENFANT D'UNE
ANTIBIOTHERAPIE EN PNEUMOLOGIE**



DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES (1)

Problème majeur de santé publique, tant en terme de morbidité que de mortalité :

- 30 à 60 % des motifs de consultations
- 30 à 40 % des motifs d'hospitalisation
- 2^{ème} cause de mortalité chez l'enfant < 5 ans (2 millions/an), 27 % de la mortalité infantile

Données épidémiologiques issues d'études consacrées à l'identification de la cause des infections respiratoires basses (IRB) en ambulatoire, aux urgences hospitalières ou chez des enfants hospitalisés (certaines portant sur les IRB, d'autres plus spécifiquement sur les pneumonies).

Répartition entre causes virales et bactériennes ainsi que type de virus ou de bactéries variant selon l'âge. Avant l'âge de 3 ans, virus les plus souvent en cause +++++

➤ Causes virales des IRB

Avant 2 ans : d'abord virus respiratoire syncytial (VRS), responsable de 60 à 70 % des bronchiolites. Ensuite : virus para-influenza III, adénovirus, rhinovirus, entérovirus

Après 3 ans : ↘ de la fréquence des épisodes respiratoires d'origine virale

➤ Causes bactériennes des IRB

D'abord pneumocoque (observé à tout âge) et *Mycoplasma pneumoniae* (cliniquement rare avant 5 ans)

Rôle mineur pour *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* (anciennement *Moraxella catarrhalis*) et *Chlamydia pneumoniae* (reclassée en *Chlamydophila pneumoniae*)

➤ Co-infections : Retrouvées dans 15 à 25 % des cas, virales ou viro-bactériennes

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES (2)

- **Pneumonies communautaires (PAC)** : incidences très variables des ≠ pathogènes en cause (à noter : peu d'études ambulatoires : extrapolation sur des séries hospitalières : biais de recrutement, même si malades inconstamment hospitalisés)
- **S. pneumoniae** : 13 à 28 % des pneumonies, par hémoculture (positive dans 10 % des cas), antigènes solubles sériques ou urinaires et, en pays nordiques, études sérologiques ou même ponctions pulmonaires. Etude californienne « Kaiser permanente » : reflet indirect de la place du pneumocoque : réduction de 73 % des pneumonies confirmées radiologiquement si diamètre du foyer radiologique > 2,5 cm, de 33 % des pneumonies confirmées radiologiquement si diamètre du foyer radiologique < 2,5 cm, et de 11 % des consultations pour pneumonie. Responsabilité majorée par diagnostic sérologique, d'autant plus que le nombre d'antigènes utilisés est plus important.
 - **Haemophilus influenzae** : commensal des voies aériennes supérieures : Interprétation des sérologies bactériennes difficile

Avant 3 ans : d'abord **virus ++++ et pneumocoque**, puis *Haemophilus influenzae* en baisse depuis la vaccination (vérifier le carnet)

Après 3 ans : d'abord **pneumocoque** et **Mycoplasma pneumoniae, virus**

Procalcitonine élevée (> 2–3 ng/ml) : fort argument pour une PAC à pneumocoque

- si \searrow : bon marqueur de la réponse au traitement
- si persistance d'une fièvre et d'une procalcitonine > 3 ng/ml après 48 h de traitement : signe d'une complication (épanchement pleural para pneumonique ou co-infection par bocavirus)

Nouvelles méthodes de recherches diagnostiques (molecular diagnostic multi-plex assay) : virus fréquemment associés aux pneumonies, en particulier chez le nourrisson (85,4 %), multiples co-infections virales possibles

ASPECTS MEDICO ECONOMIQUES

AFSSAPS - Rapport d'expertise - juin 2011 :

◆ 2 plans pluriannuels déjà mis en place pour préserver l'efficacité des antibiotiques (AB) et un 3^{ème} en cours de finalisation, pour en maîtriser et rationaliser la prescription tant en ville qu'à l'hôpital.

◆ Objectif d'autant plus prioritaire que la France se caractérise par le niveau élevé de sa consommation, nettement supérieur à la moyenne européenne.

◆ 2 sources pour mesurer la totalité de la consommation française : déclarations de ventes dont dispose l'AFSSAPS, à caractère exhaustif et données complémentaires, portant sur la consommation en ville, traitées par l'Afssaps mais résultant d'une collaboration avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

On parle de DDJ : Dose Définie Journalière (posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule : OMS). Nombre de DDJ divisé par le nombre total d'habitants (enfants compris). Par convention, résultats présentés pour mille habitants et par jour (DDJ/1000H/J).

Constat : nombre de substances AB (à usage systémique, seules ou en association) disponibles en France (tant en ville qu'à l'hôpital) diminué de 15 %, passant de 101 à 86 :

- arrêt de commercialisation de 25 substances (toutes classes hormis macrolides) versus 10 nouvelles substances (ou associations de substances) commercialisées
- innovation thérapeutique désormais trop modeste pour assurer le renouvellement du marché
- développement important du marché des génériques : 2009 : génériques = 69,6 % de la consommation d'antibiotiques en ville (exprimée en nombre de DDJ), voire 81,6 % si on y ajoute les spécialités de référence (ou princeps) du Répertoire de l'AFSSAPS (part des médicaments brevetés dans la consommation désormais très restreinte)
- appauvrissement progressif de l'offre restreignant l'éventail des solutions de recours (AB dits « de réserve »)

◆ En France, consommation donc en \searrow (mais en discontinu avec même, depuis 2005, légère tendance à la reprise) : résultats néanmoins positifs, démontrant que les habitudes de prescription peuvent être infléchies... mais aussi que l'effort doit persister.

◆ Consommation en 2009 : 157 Millions d'Unités vendues, soient 852 Millions € (dont 87 % des unités vendues et 80 % du chiffre d'affaires global pour le secteur de « ville »)

◆ À l'hôpital : consommation également en \searrow dans de nombreuses classes, sauf associations de pénicilline, Carbapenems et céphalosporines de 3ème génération. 9,9 % des consommations ayant pour origine une prescription d'origine hospitalière

◆ En ville : consommation en \searrow dans la plupart des classes, mais \nearrow pour associations de pénicillines, céphalosporines de 3ème génération et quinolones. 71,7 % des prescriptions d'AB réalisées par un médecin généraliste, 1,3 % par les pédiatres, 11 % par autres spécialistes

◆ Prescriptions pédiatriques apparemment faibles, mais sous-évaluées : consommation enfants-nourrissons mesurée par convention à partir de la DDJ (définie pour un adulte), donc toujours plus élevée (1 boîte d'AB prescrite à un nourrisson ou à un enfant « produira » donc un nombre de journées de traitement - et donc de DDJ - plus faible qu'il ne l'est en réalité (posologie effective < posologie théorique). De surcroît, mesure de la consommation de la population la plus jeune devant prendre en compte les prescriptions des généralistes et des autres spécialistes (notamment O.R.L.) et consommation variant selon l'âge

◆ Répartition des classes :

- Hôpital-ville : pénicillines = classe d'AB la plus utilisée, avec Amoxicilline en référence, mais association Amoxicilline -acide Clavulanique beaucoup plus fréquente à l'hôpital qu'en ville. \nearrow de la consommation Pipéracilline- Tazobactam.

- Quinolones = 2 classe la plus consommée à l'hôpital, avec \nearrow relative, stabilisée en fait, la plupart des autres classes ayant baissé.

- Autres β -Lactamines : \searrow importante de la consommation des céphalosporines de 1ère et de 2ème générations et \nearrow de celle des céphalosporines de 3ème génération et des Carbapenems (usage croissant d'autant plus préoccupant que de nouvelles souches résistantes sont apparues)

FOCUS SUR LES GENERIQUES

- Problème de l'origine des matières premières : Niveau d'impureté généré par les procédés de fabrication (synthèse/production/extraction/purification).

Contrôles de qualité insuffisants/contournables ?

- Amélioration de la qualité des dossiers d'AMM par un dossier analytique (recherche des intermédiaires de synthèse, des produits de dégradation et recherche d'isomère) et galénique (forme de cristallisation...) ? Actuellement : AMM sans pré-requis d'efficacité clinique ni d'exigence microbiologique sur les bactéries cibles, alors que évolution rapide et majeure des résistances
- Pharmacocinétique à l'état d'équilibre ?
- Evaluation PK/PD faite dans les règles de l'art ?
- Evolution de la législation/pb économique ????

A titre d'exemples :

- Pas de différence entre les génériques et le princeps d'Amoxicilline qui sont tous bien acceptés
- Goût de l'ac. clavulanique difficile à masquer ⇔ Différences +++ de l'acceptabilité des génériques d'Amox/ac clavulanique → Risque important de sous dosage, favorisant la sélection de souches résistantes (portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP)
Augmentation du risque de portage de PRP
Depuis 2010 : obligation d'étude de palatabilité si indications pédiatriques (valable pour princeps et génériques). Mais le problème reste entier pour les génériques mis sur le marché avant 2010.

➤ Éléments en faveur d'une IRB :

- Fièvre (peut ↗ la fréquence respiratoire de 10 cycles par minute et par degré Celsius chez les enfants, indépendamment de l'existence d'une pneumonie)
- Tachypnée : signe majeur, définie en fonction de l'âge
- Signes de lutte
- Présence d'anomalies à l'auscultation pulmonaire, diffuses ou localisées

➤ En pratique, 3 grands tableaux : bronchiolites, pneumonies, bronchites/trachéo-bronchites.

- Bronchiolite aiguë virale : diagnostic facile, en période épidémique d'octobre à mars
 - Très fréquente chez le nourrisson < 2 ans : après 2-3 jours avec toux, rhinorrhée et fièvre modérée, détresse respiratoire +/- importante avec tachypnée, dyspnée expiratoire, signes de lutte et râles sibilants à l'auscultation
 - Chez le très jeune enfant, sibilants parfois absents, remplacés par crépitants diffus
- Pneumonies, bronchites/trachéo-bronchites : en règle générale, toux et/ou polypnée fébrile

➤ Arguments en faveur d'une origine virale ou bactérienne : aucun

- Infection virale pouvant précéder infection bactérienne
- Penser à l'étiologie bactérienne d'une pneumonie
- Orientation d'après âge, tableau clinique et contexte
- **Bronchiolites, bronchites et trachéo-bronchites avant tout d'origine virale**

CLINIQUE

➤ Penser à une pneumonie « typique » à pneumocoque si :

- Fièvre d'apparition brutale
- Altération de l'état général
- Douleur thoracique
- Impression clinique de gravité plus nette, conduisant plus souvent à l'hospitalisation
- Formes pseudo-méningées (céphalées, raideur de nuque) et pseudo-chirurgicales (notamment pseudo-appendiculaire) **de la pneumonie franche lobaire aiguë**, tableau pouvant se rencontrer à tout âge
- Fréquence de troubles digestifs (diarrhée) parfois prédominants chez le nourrisson

➤ Dès 3 ans, penser à une pneumonie « atypique » (*Mycoplasma pneumoniae* +++), si :

- début plus progressif, état général moins altéré, avec le plus souvent toux pénible et durable
- signes extra-respiratoires variés (myalgies, arthrites, éruptions)

➤ **En dehors de ces formes stéréotypées, force est de constater que la clinique ne suffit pas à faire le diagnostic étiologique devant le chevauchement fréquent des tableaux observés**

GERMES ET BRONCHITES ET/OU TRACHEO- BRONCHITES AIGUËS

- **Etiologie virale la plus fréquente** : virus respiratoire syncytial (VRS), virus influenza, adénovirus, myxovirus, rhinovirus, et moins souvent les virus de la rougeole et de la varicelle
- **Processus inflammatoire de la muqueuse bronchique** : association d'une toux plus ou moins productive, modérément fébrile, avec sous-crépitations et/ou ronchi. Souvent signes d'infection haute (rhinite, rhinopharyngite). Pas d'expectoration, contrairement à l'adulte
Evolution en général favorable en une à deux semaines.

Evolution défavorable en terme de sévérité ou de durée évocatrice d'une infection bactérienne secondaire

- **Seules bactéries contribuant à l'apparition d'une bronchite aiguë** :

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydiae pneumoniae* et *Bordetella pertussis*.

Implication non démontrée de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *Branhamella (Moraxella) catharralis*

- **Selon l'âge** :

- **Après 3 ans** : *M. pneumoniae* possiblement responsable de trachéo-bronchite fébrile.
- **Enfants d'une dizaine d'années et au-delà** : *C. pneumoniae* : tableau de toux persistante
- **Enfants non ou mal vaccinés ou à distance du dernier rappel** : *B. pertussis* : toux persistante

Si tableau de bronchite aiguë fébrile bien supportée et d'apparition récente : pas d'antibiothérapie (Abth), quel que soit l'âge, chez l'enfant sans facteur de risque

- **Critères de gravité** : Pas de score validé concernant la gravité ou la mortalité d'une IRB de l'enfant, contrairement à l'adulte.

Critères diagnostiques, définis en pays en voie de développement (Gambie) par Campbell :

- chez les nourrissons : refus de boire et température supérieure à 38,5°C
- chez les enfants plus grands : présence associée de râles bronchiques, température supérieure à 38,5°C et fréquence respiratoire supérieure à 60 /min.

GERMES (VIRUS-BACTERIES) ET BRONCHIOLITES

- **Etiologie virale la plus fréquente**
- **Surinfections bactériennes : assez peu étudiées dans les publications médicales**
- **Risque d'infection bactérienne invasive faible**
 - Etude prospective de Kuppermann : sur 156 enfants < 2 ans avec bronchiolite, 0 bactériémie
 - Etude rétrospective d'Antonow : sur 282 enfants âgés < 2 ans, hospitalisés pour bronchiolite, 5 infections bactériennes mises en évidence (1,8 % des cas)
 - Etude Tristram : 189 enfants hospitalisés pour bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS), 4 hémocultures positives à pneumocoque (soit 0,5 % des cas)
 - Etude prospective de Hall pendant 9 ans : sur 1706 enfants hospitalisés pour affection respiratoire aiguë ; taux global d'infection bactérienne (invasive) de 1,2 % et même de 0,6 % chez les 352 enfants qui n'avaient pas reçu d'AB
 - Etude multicentrique de Dutau : sur 205 nourrissons âgés de 1 à 12 mois avec 1 ou 2 épisodes de bronchiolite aiguë, 90 enfants (44 %) avec bactériologie positive à J1 ou J3 (colonisation bactérienne retrouvée par examen cyto bactériologique des crachats) :
 - *H. influenzae* (55 souches, 36 % des bactéries) dont 40 % producteurs de β -lactamases,
 - *B. catarrhalis* (26 souches, 17 % des bactéries) productrices à 100 % de β -lactamases
 - *Streptococcus pneumoniae* (24 souches, 16 % des bactéries) dont 54% de sensibilité diminuée à la pénicilline et 54 % résistantes aux macrolides

GERMES ET PNEUMONIE AIGUE COMMUNAUTAIRE

PAC = Pneumonie acquise en milieu extra-hospitalier ou survenant dans les 48 premières heures d'un séjour hospitalier.

En présence de signes et symptômes évocateurs d'une IRB, chercher à identifier les sujets avec atteinte parenchymateuse, c'est à dire une pneumonie.

Aucun signe clinique ne permettant à lui seul d'affirmer ou d'écarter le diagnostic de pneumonie.

Examen physique identifiant le site exact de la pathologie dans 60 % des cas.

Preuve de la pneumonie uniquement radiologique (thorax)

- **Fièvre élevée** : critère le plus prédictif pour Zukin (sensibilité : 94 %; valeur prédictive négative : 97 %), non retrouvé dans l'étude de Leventhal.
- **Tachypnée** : signe majeur dans toutes les études, augmentant (à des degrés variables selon les auteurs) la probabilité de pneumonie. Paramètre à la plus forte valeur prédictive positive dans une étude prospective portant sur 136 enfants vus aux urgences hospitalières, âgés de 3 mois à 15 ans. Si absence : valeur prédictive négative pour éliminer une pneumonie.
- **Autres signes physiques** : signes de rétraction, râles crépitants en foyer ou geignements : importance variable d'une étude à l'autre. Etude de Zukin : 9 enfants sur 10 ayant une pneumonie avec anomalie à l'auscultation ou à la percussion. Ces signes n'ont de valeurs que positives.
- Association de plusieurs signes cliniques : présence simultanée de signes de lutte, geignements, de tachypnée, râles (notamment en foyer et particulièrement chez l'enfant > 2 ans) en faveur d'une pneumonie. En revanche, association fréquente toux-fièvre-râles : preuve de son origine pneumonique radiologique seulement dans 27 % des cas.

Étiologie de la pneumonie chez l'enfant

Groupe d'âge	Étiologie
1 - 3 mois	Pneumonite : <i>C. trachomatis</i> , VRS, autres virus, <i>B. pertussis</i>
1 - 24 mois	Pneumonie légère à modérée: VRS, autres virus, <i>S. pneumoniae</i> , Hib, HiNT, <i>C. trachomatis</i> , <i>M. pneumoniae</i>
2 - 5 ans	Virus, <i>S. pneumoniae</i> , Hib, HiNT, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
6 - 18 ans	<i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , HiNT, Influenza A ou B, Adénovirus, autres virus
À tout âge	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , Hib, <i>M. pneumoniae</i> , Adénovirus

FACTEURS DE RISQUE

➤ FdR individuels associés à une IRB chez l'enfant :

- pathologie respiratoire chronique : asthme, mucoviscidose, maladie ciliaire bronchique, dysplasie broncho-pulmonaire (prématurité), bronchites à répétition, séquelles graves de virose (adénovirus, rougeole)
- co-morbidité associée : cardiopathie congénitale, drépanocytose, immunodépression, insuffisance rénale (et/ou syndrome néphrotique), maladies neuro-musculaires

➤ Fdr associé à un Pneumocoque résistant à la pénicilline :

- Enfant en garderie
- Antibiotiques reçus récemment (< 1 mois)
- Jeune âge (≤ 3 ans)

➤ Fdr associé à un Pneumocoque résistant aux macrolides :

- Usage récent d'antibiotiques macrolides
- Macrolides à demi-vie prolongée (Baquero F. J Chemother.1999. Hyde TB, JAMA 2001)
- Age < 5 ans
- Acquisition nosocomiale
- Résistance à la pénicilline

➤ **FdR de l'otite moyenne aiguë (OMA)**

• **non modifiables**

- Jeune âge
- Sexe masculin
- Premier épisode d'OMA avant 6 mois
- Frère ou sœur ayant eu OM récurrentes
- Atopie
- Trisomie 21

• **Modifiables : lutter contre!!!**

- Lait maternisé vs allaitement maternel (≤ 6 mois)
- Bouteille au lit
- Garderie
- Suce entre 6 et 12 mois
- Tabagisme passif
- Fente palatine

RESISTANCES BACTERIENNES

➤ Pneumocoque

- de sensibilité diminuée aux β -lactamines : Mécanisme de résistance lié à des modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) cible des β -lactamines. Selon les modifications d'une ou plusieurs PLP, diminution de sensibilité non seulement la pénicilline G, mais aussi d'autres β -lactamines (Amoxicilline ou céphalosporines). Niveau des CMI d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important.

Centre National de Référence des Pneumocoques : faible progression des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée, voire diminution du nombre de souches résistantes par rapport aux années précédentes (2003 : 47 % des souches isolées par hémoculture chez l'enfant de sensibilité diminuée à la pénicilline avec 24 % de souches intermédiaires à l'Amoxicilline . Par contre, souches résistantes à l'Amoxicilline peu fréquentes (1,4 %). Chez les enfants < 2 ans, taux de résistance plus élevé : 60 % de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 30 % d'intermédiaire à l'Amoxicilline et 2 % de résistance à l'Amoxicilline)

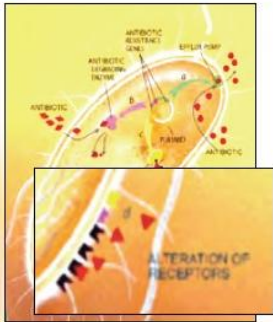
Existence de souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines dans les infections respiratoires ne contre-indiquant pas leur emploi, à condition de les utiliser à posologie appropriée pour surmonter la résistance et maintenir l'activité clinique.

- résistant aux macrolides : 2003 : taux de résistance à l'érythromycine des souches de pneumocoques isolées dans les hémocultures de 52 %. Taux s'élevant considérablement (jusqu'à 93%) pour les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux β -lactamines. Résistance à l'érythromycine conférant une résistance croisée à l'ensemble des macrolides dans 95 % des cas
- ➔ Abstention de macrolide dans le traitement (TRT) de pneumonies supposées à pneumocoque.

- H. influenzae et B. catarrhalis : 30 à 40 % des souches de *H. influenzae* et environ 90% des souches de *B. catarrhalis* résistantes à l'Amoxicilline

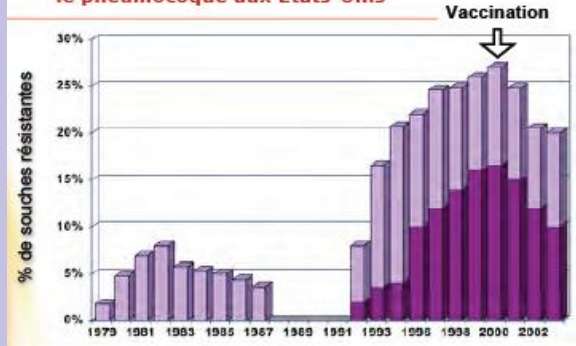
ABTh EN 2009

Résistance à la pénicilline chez *S. pneumoniae*

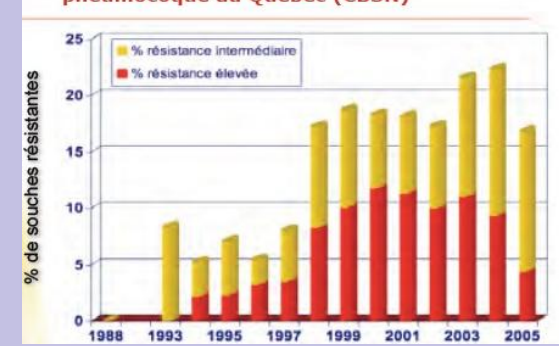


- Définition
 - Intermédiaire: CMI Péni. 0.1-1.0 µg/ml
 - Élevée: CMI Péni. ≥ 2.0 µg/ml
- Mécanisme
 - Pas une β-lactamase
 - Modification des PBP
 - Baisse de l'affinité pour les β-lactamines
 - S'étend de façon variable aux autres β-lactamines et aux céphalosporines

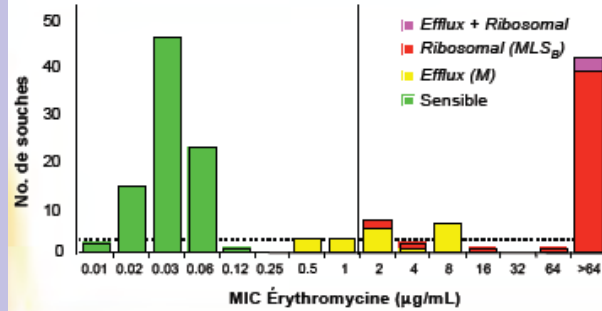
Prévalence de la résistance à la pénicilline chez le pneumocoque aux États-Unis



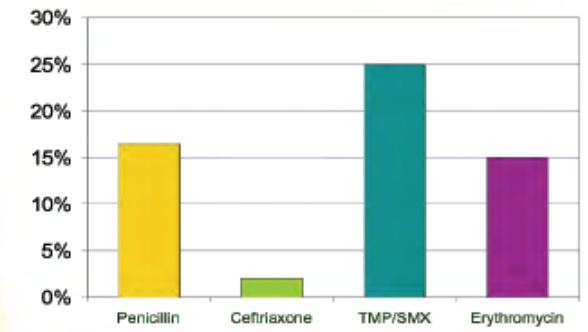
Taux de résistance à la pénicilline du pneumocoque au Québec (CBSN)



Corrélation entre le phénotype et la CMI



Other antibiotic resistance in *S. pneumoniae*



Résistance du pneumocoque aux macrolides :

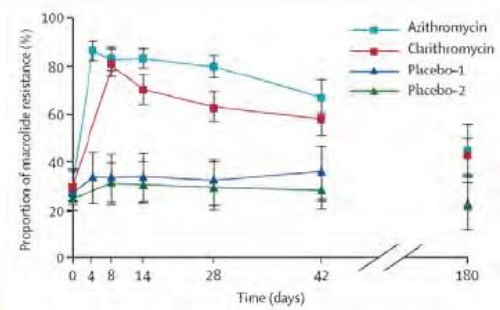
2 mécanismes principaux :

- Efflux : mefE (50%). CMI ≈ 1-32 µg/ml : phénotype M
- Ribosomal : ErmB (50%). CMI ≥ 64 µg/ml : phénotype MLS_B

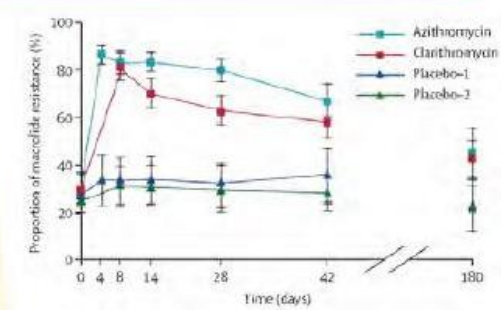
Signification clinique de la résistance par efflux douteuse : pas d'échec thérapeutique actuellement constaté

Résistance à la clindamycine : excellent marqueur de résistance élevée, de nature ribosomale (MLS_B) aux macrolides

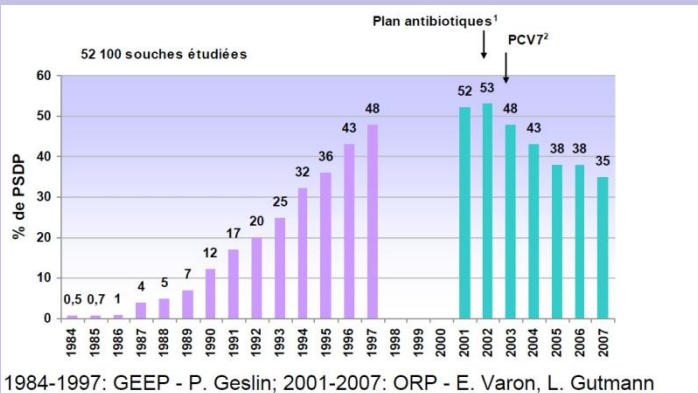
Résistance aux macrolides suivant un traitement aux macrolides



Résistance aux macrolides suivant un traitement aux macrolides



Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France

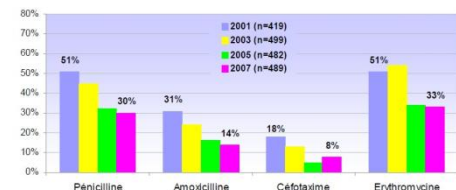


1984-1997: GEEP - P. Geslin; 2001-2007: ORP - E. Varon, L. Gutmann
 ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001.
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm
 ²Introduction du vaccin conjugué heptavalent (PCV7)

Rapport d'activité 2008

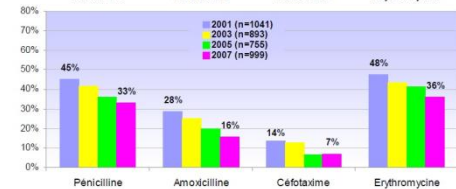
Evolution de la résistance 2001 - 2007

Enfants <16 ans



p<10⁻⁴

Adultes



p<10⁻⁴

Souches invasives (LCR & hémocultures)

Rapport d'activité 2008

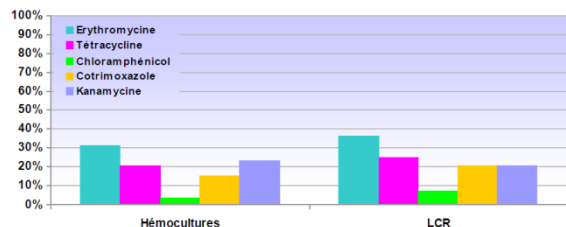
Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines en 2007

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)
					Peni ⁱ	AMX [*]	CTX [*]	
1	4 mois	19F	LCR	Nord - Pas de Calais	2	4	0,5	E
2	5 mois	19A	OMA	Côte d'Azur	2	4	1	E-Co
3	2 ans	19A	Hémoculture	Rhône-Forez	2	2	2	E-T-K
4	2 ans	19A	OMA	Bretagne	2	4	1	E-T-K-Co
5	5 ans	19A	OMA	Provence	2	2	2	E-K
6	6 ans	14	Hémoculture	Centre	2	2	2	E-T-K-Co
7	25 ans	9V	LCR	Franche-Comté	2	8	0,5	Co
8	27 ans	19F	LCR	Normandie	2	4	0,5	E
9	30 ans	9V	LCR	Centre	2	8	0,5	Co
10	40 ans	9V	Hémoculture	Provence	2	4	0,5	Co
11	49 ans	19F	Hémoculture	Aquitaine	2	4	1	E-T-K-Co
12	76 ans	6B	LCR	Bretagne	2	4	1	E-Ch-T-K-Co
13	76 ans	14	LCR	Bourgogne	2	2	4	E-Fo-K

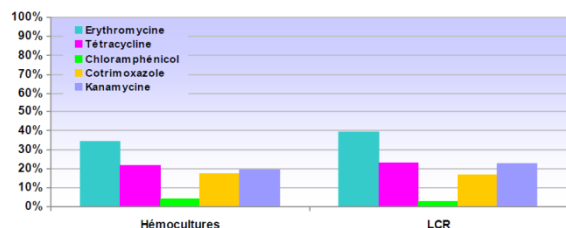
*Péni, pénicilline; AMX, amoxicilline; CTX, céfotaxime; E, érythromycine; Ch, chloramphénicol; Co, cotrimoxazole; K, kanamycine; T, tétracycline; Fo, fosfomicine.

Sensibilité aux autres antibiotiques en 2007

Enfants <16 ans



Adultes



Sensibilité aux antibiotiques 2007 selon le type de prélèvement

% I+R	Hémoculture		LCR		OMA	Resp. divers
	Adulte (n=691)	Enfant ^o (n=367)	Adulte (n=308)	Enfant (n=122)	Enfant (n=308)	
Pénicilline	31	29	36	34	52	42
Amoxicilline	16	14	16	16	21	22
Céfotaxime	7	8	6	7	14	8
Erythromycine	34	32	39	37	54	44
Fluoroquinolones*	2,0	0,8	1,3	0,8	1,3	3,6

^o≤15 ans

* Bas niveau de résistance (ParC/E ou Efflux) et haut niveau de résistance (ParC/E + GyrA)

Pristinamycine et télithromycine : < 0,5% de souches résistantes
 Rifampicine : < 0,1% de souches résistantes

BRONCHITE AIGUE ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

- **Evolution vers la guérison spontanée observée en une dizaine de jours.**
- **ABth ne réduisant pas la durée d'évolution de la maladie et ne prévenant pas la survenue d'infections bactériennes secondaires.**
- **Chez l'enfant sans facteur de risque :**
 - Pas de mise en évidence de risque lié à la non-prescription d'AB. Pratique quotidienne : expectoration (exceptionnelle chez l'enfant) ne durant en général pas au-delà de 10 jours. Durée de la toux très variable, de 5 à 10 jours dans la plupart des cas.
 - Apparition de sécrétions purulentes, recueillies au décours d'une séance de kinésithérapie non synonyme de surinfection bactérienne.
 - **En pratique, abstention de toute prescription antibiotique**
 - Si persistance des symptômes au-delà de 3 jours (fièvre supérieure à 38,5°C, toux > 10 jours.) rechercher et traiter une complication (pneumonie) ou une autre cause (OMA)
- Néanmoins, pas dans la littérature d'identification ou de validation des facteurs de risque au cours des bronchites aiguës.

BRONCHIOLITES ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

- Pas de consensus sur critères cliniques et/ou biologiques devant conduire à la prescription d'une antibiothérapie
- ABth initiale non préconisée
- ABth si complications ou pathologies associées au cas par cas :
 - Fièvre élevée (< 39°C) persistant au-delà de 3 jours d'évolution,
 - Otite moyenne aiguë purulente associée (mais non la simple otite congestive),
 - Pneumonie et/ou une atélectasie à la radiographie de thorax.
 - Elévation de la CRP et des polynucléaires neutrophiles toujours à replacer dans le contexte clinique, c'est à dire dans les cas où ces examens ont été jugés nécessaires.

ABth probabiliste, si indiquée ⇔ association Amoxicilline -acide clavulanique, cefuroxime-axétil et cefpodoxime-proxétil, ces derniers étant les mieux adaptés au TRT ambulatoire de 1^{ère} intention parmi les AB oraux avec AMM dans les IRB de l'enfant, considérant que *H. influenzae*, *B. catarrhalis* et *S pneumoniae* sont les 3 principales bactéries rencontrées

Nebulisation sérum salé

Kinésithérapie +/- (forme sécrétante)

PAC ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Traitement recommandé de la pneumonie

Âge	Ambulatoire	Hospitalisé	USI
1 - 3 mois P. afebrile	Clarithromycine OU Azithromycine OU Érythromycine (!) x 10-14 jours		
1 - 3 mois Autre	Non recommandé	Céfuroxime x 10-14 j.	Céfu OU Céfo ET Cloxa (Clinda) x 10-14 j.
3 mois - 5 ans	Amoxicilline à dose élevée OU Clavulin x 7-10 j.	Ampicilline OU Céfuroxime x 7-10 j	Céfuroxime ET Macrolide x 10-14 j
5 - 18 ans	Macrolide x 7 -10 j.	Macrolide AVEC ou SANS Céfu OU Ampi x 7 -10 j.	Céfuroxime ET Macrolide x 7-10 j

➤ Avant 3 ans :

- Si PAC évoquant le pneumocoque, Amoxicilline en 1^{ère} intention, à raison de 80-100 mg/kg/j en 3 prises (80 mg/kg/j chez le grand enfant, 100 mg/kg/j chez le plus petit).
- Si allergie bénigne à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines, céphalosporines de 3^{ème} génération par voie injectable (IM/IV)
- Si contre-indication aux β -lactamines, hospitalisation souhaitable pour AbTh parentérale adaptée
- Céphalosporines :
 - 1^o génération non recommandées, en raison de leur activité insuffisante sur les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.
 - orales de 2^{èmes} et 3^{èmes} générations (Céfuroxime-Axétil, Cefpodoximeproxétil) non recommandées en 1^o intention (concentrations atteintes dans le parenchyme pulmonaire non optimales et inactivité sur les pneumocoques résistants à la pénicilline)
 - Association triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) rarement active sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline
- Tétracyclines contre-indiquées chez l'enfant < 8 ans, non recommandées en 1^o intention
- Pristinamycine non recommandée avant 6 ans
- Association Érythromycine-Sulfafurazole sans AMM dans cette indication

PAC ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

➤ **Chez l'enfant de 3 ans et plus** : En fonction du tableau clinico-radiologique pouvant orienter entre pneumocoque et bactérie atypique :

- évocateur de pneumocoque (début brutal, sévérité des symptômes) → cf enfant < 3 ans
- évocateur de *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* → macrolide en première intention. Pristinamycine (macrolide apparenté) utilisable à partir de 6 ans
- si allergie avec contre-indication aux β -lactamines, pristinamycine utilisable à partir de 6 ans (forme comprimé et risque associé de fausse route)

➤ **Chez l'enfant sans facteur de risque, quel que soit l'âge** : Bi-thérapie d'emblée en ambulatoire non justifiée, prescrite au seul motif d'élargir le spectre d'activité du TRT

➤ **Durée de traitement** :

- 10 jours pour β -lactamine sur pneumocoque
- au moins 14 jours pour macrolide sur bactéries atypiques

➤ **En phase initiale, en règle générale, sous traitement initial efficace, amélioration clinique avant la 48ème heure** : délai variant selon l'agent microbien responsable.

- Critère principal d'amélioration = fièvre, avec apyrexie souvent obtenue en moins de 24 heures si pneumocoque, pouvant durer de 2 à 4 jours dans les autres cas.
- Toux résolutive en quelques jours (environ 8j), plus longtemps si bactéries atypiques

Remarque : Hypothèse d'une pneumonie à *Haemophilus influenzae* de type b avant 5 ans, rarissime depuis l'utilisation large de la vaccination anti-*Haemophilus*

PAC ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

➤ Evaluation clinique de l'attitude thérapeutique initialement choisie :

- Gestion du risque d'échec contemporaine de la mise en place de l'Abth (efficacité à 100% impossible pour tout AB ⇔ résistances naturelles ou acquises des bactéries)
- Réévaluation clinique impérative, à 48-72 heures, guidée davantage sur la réponse clinique que sur la sensibilité de la bactérie, si celle-ci avait été identifiée, d'autant plus précoce si :
 - quelques signes initiaux de gravité, sans pour autant justifier une hospitalisation ;
 - non-amélioration, voire d'aggravation
- Si absence d'amélioration, sans aggravation, après 3 jours de traitement bien suivi, réévaluation clinique et évaluation ou réévaluation radiologique nécessaires, pouvant faire reconsidérer le diagnostic
 - Absence d'amélioration sous Amoxicilline évocatrice de bactérie atypique → macrolide en monothérapie
 - Absence d'amélioration franche sous macrolide ne remettant pas formellement en cause un mycoplasme (celui-ci nécessitant parfois un délai supplémentaire pour confirmer la bonne évolution sous antibiotique) → réévaluer 48 heures plus tard en dehors de tout signe d'aggravation
 - Utiliser parfois Amoxicilline + macrolide en bithérapie (non-spécificité des manifestations cliniques et/ou absence d'amélioration d'une monothérapie). Réévaluation vers le 5ème jour et hospitalisation en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation
- Refaire radiographie thoracique si évolution défavorable
- Hospitalisation si :
 - aggravation clinique
 - signes évocateurs de pathologie sous-jacente (pleuropneumopathie, corps étranger inhalé, tuberculose...)

MESSAGES PRINCIPAUX

- Chez l'enfant > 3 mois, sans facteur de risque, bronchiolite avant tout d'origine virale (gravité de l'atteinte liée à la détresse respiratoire et non au risque infectieux) : antibiothérapie inutile en première intention
- Chez l'enfant > 3 mois, sans facteur de risque, bronchite avant tout d'origine virale : antibiothérapie non recommandée en 1ère intention, n'accélérant pas la guérison et ne prévenant les complications
- En ambulatoire, examens biologiques et antibiothérapie initiale inutiles devant une bronchite aiguë (accord professionnel)
- Antibiothérapie sans délai si pneumonie communautaire chez l'enfant, avec réévaluation clinique à 48-72 heures indispensable
- Hospitalisation d'emblée de toute pneumonie survenant chez un nourrisson < 6 mois
- Avant 3 ans, 1er agent responsable de pneumonie = pneumocoque → en 1ère intention : Amoxicilline (80-100 mg/kg/j) ou si allergie à la pénicilline Céphalosporines de 3ème génération par voie injectable (IM/IV)
- Après 3 ans, pneumocoque et bactéries atypiques prédominent : Amoxicilline (80-100 mg/kg/j) pendant 10 jours en 1ère intention
- Présence de râles crépitants focalisés et impression générale de gravité : deux signes en faveur d'une pneumonie bactérienne → antibiothérapie du fait du risque important de mortalité
- Recours à la radiographie thoracique initiale, recommandé pour confirmer le diagnostic, ne devant pas retarder l'antibiothérapie si l'indication en a été posée (Accords professionnels)
- Clichés en inspiration et expiration pour toute suspicion de corps étranger inhalé

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES (1)

Problème majeur de santé publique, tant en terme de morbidité que de mortalité :

- 30 à 60% des motifs de consultations
- 30 à 40 % des motifs d'hospitalisation
- 2° cause de mortalité chez l'enfant < 5 ans (2 millions/an), 27% de la mortalité infantile

Données épidémiologiques issues d'études consacrées à l'identification de la cause des infections respiratoires basses (IRB) en ambulatoire, aux urgences hospitalières ou chez des enfants hospitalisés (certaines portant sur les IRB, d'autres plus spécifiquement sur les pneumonies)

Répartition entre causes virales et bactériennes ainsi que type de virus ou de bactéries variant selon l'âge. Avant l'âge de 3 ans, virus les plus souvent en cause +++++

➤ Causes virales des IRB

Avant 2 ans : d'abord virus respiratoire syncytial (VRS), responsable de 60 à 70% des bronchiolites. Ensuite : virus para-influenza III, adénovirus, rhinovirus, entérovirus

Après 3 ans : ↘ de la fréquence des épisodes respiratoires d'origine virale

➤ Causes bactériennes des IRB

D'abord pneumocoque (observé à tout âge) et Mycoplasma pneumoniae (cliniquement rare avant 5 ans)

Rôle mineur pour Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis (anciennement Moraxella catarrhalis) et Chlamydia pneumoniae (reclassée en Chlamydophila pneumoniae)

➤ Co-infections : Retrouvées dans 15 à 25% des cas, virales ou viro-bactériennes

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES (2)

- ***Pneumonies communautaires (PAC)*** : incidences très variables des ≠ pathogènes en cause (à noter : peu d'études ambulatoires : extrapolation sur des séries hospitalières : biais de recrutement, même si malades inconstamment hospitalisés)
- **S. pneumoniae** : 13 à 28% des pneumonies, par hémoculture (positive dans 10% des cas), antigènes solubles sériques ou urinaires et, en pays nordiques, études sérologiques ou même ponctions pulmonaires. Etude californienne « Kaiser permanente » : reflet indirect de la place du pneumocoque : réduction de 73% des pneumonies confirmées radiologiquement si diamètre du foyer radiologique > 2,5 cm, de 33% des pneumonies confirmées radiologiquement si diamètre du foyer radiologique < 2,5 cm, et de 11% des consultations pour pneumonie. Responsabilité majorée par diagnostic sérologique, d'autant plus que le nombre d'antigènes utilisés est plus important.
 - **Haemophilus influenzae** : commensal des voies aériennes supérieures : Interprétation des sérologies bactériennes difficile

Avant 3 ans : d'abord **virus ++++ et pneumocoque**, puis *Haemophilus influenzae* en baisse depuis la vaccination (vérifier le carnet)

Après 3 ans : d'abord **pneumocoque** et **Mycoplasma pneumoniae, virus**

Procalcitonine élevée (>2–3 ng/ml) : fort argument pour une PAC à pneumocoque

- si ∇ : bon marqueur de la réponse au traitement
- si persistance d'une fièvre et d'une procalcitonine >3 ng/ml après 48 h de traitement : signe d'une complication (épanchement pleural para pneumonique ou co-infection par bocavirus)

Nouvelles méthodes de recherches diagnostiques (molecular diagnostic multi-plex assay) : virus fréquemment associés aux pneumonies, en particulier chez le nourrisson (85,4%), multiples co-infections virales possibles

ASPECTS MEDICO ECONOMIQUES

Afssaps - Rapport d'expertise - juin 2011 :

- ◆ 2 plans pluriannuels déjà mis en place pour préserver l'efficacité des antibiotiques (AB) et un 3 en cours de finalisation, pour en maîtriser et rationaliser la prescription tant en ville qu'à l'hôpital.
- ◆ Objectif d'autant plus prioritaire que la France se caractérise par le niveau élevé de sa consommation, nettement supérieur à la moyenne européenne.
- ◆ 2 sources pour mesurer la totalité de la consommation française : déclarations de ventes dont dispose l'Afssaps, à caractère exhaustif, et données complémentaires, portant sur la consommation en ville, traitées par l'Afssaps mais résultant d'une collaboration avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

On parle de DDJ : Dose Définie Journalière (posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule : OMS). Nombre de DDJ divisé par le nombre total d'habitants (enfants compris). Par convention, résultats présentés pour mille habitants et par jour (DDJ/1000H/J).

Constat : nombre de substances AB (à usage systémique, seules ou en association) disponibles en France (tant en ville qu'à l'hôpital) diminué de 15%, passant de 101 à 86 :

- arrêt de commercialisation de 25 substances (toutes classes hormis macrolides) versus 10 nouvelles substances (ou associations de substances) commercialisées
- innovation thérapeutique désormais trop modeste pour assurer le renouvellement du marché
- développement important du marché des génériques : 2009 : génériques = 69,6% de la consommation d'antibiotiques en ville (exprimée en nombre de DDJ), voire 81,6% si on y ajoute les spécialités de référence (ou princeps) du Répertoire de l'AFSSAPS (part des médicaments brevetés dans la consommation désormais très restreinte)
- appauvrissement progressif de l'offre restreignant l'éventail des solutions de recours (AB dits « de réserve »)

◆ En France, consommation donc en \searrow (mais en discontinu avec même, depuis 2005, légère tendance à la reprise) : résultats néanmoins positifs, démontrant que les habitudes de prescription peuvent être infléchies... mais aussi que l'effort doit persister.

◆ Consommation en 2009 : 157 Millions d'Unités vendues, soient 852 Millions € (dont 87% des unités vendues et 80% du chiffre d'affaires global pour le secteur de « ville »)

◆ À l'hôpital : consommation également en \searrow dans de nombreuses classes, sauf associations de pénicilline, carbapénems et céphalosporines de 3ème génération. 9,9% des consommations ayant pour origine une prescription d'origine hospitalière

◆ En ville : consommation en \searrow dans la plupart des classes, mais \nearrow pour associations de pénicillines, céphalosporines de 3ème génération et quinolones. 71,7% des prescriptions d'AB réalisées par un médecin généraliste, 1,3% par les pédiatres, 11% par autres spécialistes

◆ Prescriptions pédiatriques apparemment faibles, mais sous-évaluées : consommation enfants-nourrissons mesurée par convention à partir de la DDJ (définie pour un adulte), donc toujours plus élevée. (1 boîte d'AB prescrite à un nourrisson ou à un enfant « produira » donc un nombre de journées de traitement - et donc de DDJ - plus faible qu'il ne l'est en réalité (posologie effective < posologie théorique). De surcroît, mesure de la consommation de la population la plus jeune devant prendre en compte les prescriptions des généralistes et des autres spécialistes (notamment O.R.L.) et consommation variant selon l'âge

◆ Répartition des classes :

- Hôpital-ville : pénicillines = classe d'AB la plus utilisée, avec amoxicilline en référence, mais association amoxicilline-acide clavulanique beaucoup plus fréquente à l'hôpital qu'en ville. \nearrow de la consommation pipéracilline- tazobactam.

- Quinolones = 2 classe la plus consommée à l'hôpital, avec \nearrow relative, stabilisée en fait, la plupart des autres classes ayant baissé.

- Autres β -lactamines : \searrow importante de la consommation des céphalosporines de 1ère et de 2ème générations et \nearrow de celle des céphalosporines de 3ème génération et des carbapénems (usage croissant d'autant plus préoccupant que de nouvelles souches résistantes sont apparues)

FOCUS SUR LES GENERIQUES

- Problème de l'origine des matières premières : Niveau d'impureté généré par les procédés de fabrication (synthèse/production/extraction/purification) Contrôles de qualité insuffisants/contournables ?
- Amélioration de la qualité des dossiers d'AMM par un dossier analytique (recherche des intermédiaires de synthèse, des produits de dégradation et recherche d'isomère) et galénique (forme de cristallisation...)? Actuellement : AMM sans prérequis d'efficacité clinique ni d'exigence microbiologique sur les bactéries cibles, alors que évolution rapide et majeure des résistances
- Pharmacocinétique à l'état d'équilibre ?
- Evaluation PK/PD faite dans les règles de l'art ?
- Evolution de la législation/pb économique ????

A titre d'exemples :

- Pas de différence entre les génériques et le princeps d'amoxicilline qui sont tous bien acceptés
- Goût de l'ac. clavulanique difficile à masquer ⇔ Différences +++ de l'acceptabilité des génériques d'amox/ac clavulanique → Risque important de sous dosage, favorisant la sélection de souches résistantes (portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) Augmentation du risque de portage de PRP

Depuis 2010 : obligation d'étude de palatabilité si indications pédiatriques (valable pour princeps et génériques). Mais le problème reste entier pour les génériques mis sur le marché avant 2010

➤ Éléments en faveur d'une IRB :

- Fièvre (peut \nearrow la fréquence respiratoire de 10 cycles par minute et par degré Celsius chez les enfants, indépendamment de l'existence d'une pneumonie)
- Tachypnée : signe majeur, définie en fonction de l'âge
- Signes de lutte
- Présence d'anomalies à l'auscultation pulmonaire, diffuses ou localisées

➤ En pratique, 3 grands tableaux : bronchiolites, pneumonies, bronchites/trachéo-bronchites.

- Bronchiolite aiguë virale : diagnostic facile, en période épidémique d'octobre à mars
 - Très fréquente chez le nourrisson < 2 ans : après 2-3 jours avec toux, rhinorrhée et fièvre modérée, détresse respiratoire +/- importante avec tachypnée, dyspnée expiratoire, signes de lutte et râles sibilants à l'auscultation
 - Chez le très jeune enfant, sibilants parfois absents, remplacés par crépitants diffus
- Pneumonies, bronchites/trachéo-bronchites : en règle générale, toux et/ou polypnée fébrile

➤ Arguments en faveur d'une origine virale ou bactérienne : aucun

- Infection virale pouvant précéder infection bactérienne
- Penser à l'étiologie bactérienne d'une pneumonie
- Orientation d'après âge, tableau clinique et contexte
- **Bronchiolites, bronchites et trachéo-bronchites avant tout d'origine virale**

CLINIQUE

➤ Penser à une pneumonie « typique » à pneumocoque si :

- Fièvre d'apparition brutale
- Altération de l'état général
- Douleur thoracique
- Impression clinique de gravité plus nette, conduisant plus souvent à l'hospitalisation
- Formes pseudo-méningées (céphalées, raideur de nuque) et pseudo-chirurgicales (notamment pseudo-appendiculaire) **de la pneumonie franche lobaire aiguë**, tableau pouvant se rencontrer à tout âge
- Fréquence de troubles digestifs (diarrhée) parfois prédominants chez le nourrisson

➤ Dès 3 ans, penser à une pneumonie « atypique » (*Mycoplasma pneumoniae* +++), si :

- début plus progressif, état général moins altéré, avec le plus souvent toux pénible et durable
- signes extra-respiratoires variés (myalgies, arthrites, éruptions)

➤ **En dehors de ces formes stéréotypées, force est de constater que la clinique ne suffit pas à faire le diagnostic étiologique devant le chevauchement fréquent des tableaux observés**

GERMES ET BRONCHITES ET/OU TRACHEO-BRONCHITES AIGUËS

- **Etiologie virale la plus fréquente** : virus respiratoire syncytial (VRS), virus influenza, adénovirus, myxovirus, rhinovirus, et moins souvent les virus de la rougeole et de la varicelle
- **Processus inflammatoire de la muqueuse bronchique** : association d'une toux plus ou moins productive, modérément fébrile, avec sous-crépitations et/ou ronchi. Souvent signes d'infection haute (rhinite, rhinopharyngite). Pas d'expectoration, contrairement à l'adulte
Evolution en général favorable en une à deux semaines.
Evolution défavorable en terme de sévérité ou de durée évocatrice d'une infection bactérienne secondaire
- **Seules bactéries contribuant à l'apparition d'une bronchite aiguë** :
Mycoplasma pneumoniae, Chlamydiae pneumoniae et Bordetella pertussis.
Implication non démontrée de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *Branhamella (Moraxella) catharralis*
- **Selon l'âge** :
 - **Après 3 ans** : *M. pneumoniae* possiblement responsable de trachéo-bronchite fébrile.
 - **Enfants d'une dizaine d'années et au-delà** : *C. pneumoniae* : tableau de toux persistante
 - **Enfants non ou mal vaccinés ou à distance du dernier rappel** : *B. pertussis* : toux persistante

Si tableau de bronchite aiguë fébrile bien supportée et d'apparition récente : pas d'antibiothérapie (Abth), quel que soit l'âge, chez l'enfant sans facteur de risque
- **Critères de gravité** : Pas de score validé concernant la gravité ou la mortalité d'une IRB de l'enfant, contrairement à l'adulte.
Critères diagnostiques, définis en pays en voie de développement (Gambie) par Campbell :
 - chez les nourrissons : refus de boire et température supérieure à 38,5°C
 - chez les enfants plus grands : présence associée de râles bronchiques, température supérieure à 38,5°C et fréquence respiratoire supérieure à 60 /min.

GERMES (VIRUS-BACTERIES) ET BRONCHIOLITES

- **Etiologie virale la plus fréquente**
- **Surinfections bactériennes : assez peu étudiées dans les publications médicales**
- **Risque d'infection bactérienne invasive faible**
 - Etude prospective de Kuppermann : sur 156 enfants < 2 ans avec bronchiolite, 0 bactériémie
 - Etude rétrospective d'Antonow : sur 282 enfants âgés < 2 ans, hospitalisés pour bronchiolite, 5 infections bactériennes mises en évidence (1,8% des cas)
 - Etude Tristram : 189 enfants hospitalisés pour bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS), 4 hémocultures positives à pneumocoque (soit 0,5% des cas)
 - Etude prospective de Hall pendant 9 ans : sur 1706 enfants hospitalisés pour affection respiratoire aiguë ; taux global d'infection bactérienne (invasive) de 1,2% et même de 0,6% chez les 352 enfants qui n'avaient pas reçu d'AB
 - Etude multicentrique de Dutau : sur 205 nourrissons âgés de 1 à 12 mois avec 1 ou 2 épisodes de bronchiolite aiguë, 90 enfants (44%) avec bactériologie positive à J1 ou J3 (colonisation bactérienne retrouvée par examen cyto bactériologique des crachats) :
 - *H. influenzae* (55 souches, 36% des bactéries) dont 40% producteurs de β -lactamases,
 - *B. catarrhalis* (26 souches, 17% des bactéries) productrices à 100% de β -lactamases
 - *Streptococcus pneumoniae* (24 souches, 16% des bactéries) dont 54% de sensibilité diminuée à la pénicilline et 54% résistantes aux macrolides

GERMES ET PNEUMONIE AIGUE COMMUNAUTAIRE

PAC = Pneumonie acquise en milieu extra-hospitalier ou survenant dans les 48 premières heures d'un séjour hospitalier.

En présence de signes et symptômes évocateurs d'une IRB,
chercher à identifier les sujets avec atteinte parenchymateuse, c'est à dire une pneumonie.

Aucun signe clinique ne permettant à lui seul d'affirmer ou d'écarter le diagnostic de pneumonie.

Examen physique identifiant le site exact de la pathologie dans 60% des cas.

Preuve de la pneumonie uniquement radiologique (thorax)

- **Fièvre élevée** : critère le plus prédictif pour Zukin (sensibilité : 94%; valeur prédictive négative : 97%), non retrouvé dans l'étude de Leventhal.
- **Tachypnée** : signe majeur dans toutes les études, augmentant (à des degrés variables selon les auteurs) la probabilité de pneumonie. Paramètre à la plus forte valeur prédictive positive dans une étude prospective portant sur 136 enfants vus aux urgences hospitalières, âgés de 3 mois à 15 ans. Si absence : valeur prédictive négative pour éliminer une pneumonie.
- **Autres signes physiques** : signes de rétraction, râles crépitants en foyer ou geignements : importance variable d'une étude à l'autre. Etude de Zukin : 9 enfants sur 10 ayant une pneumonie avec anomalie à l'auscultation ou à la percussion. Ces signes n'ont de valeurs que positives.
- Association de plusieurs signes cliniques : présence simultanée de signes de lutte, geignements, de tachypnée, râles (notamment en foyer et particulièrement chez l'enfant > 2 ans) en faveur d'une pneumonie. En revanche, association fréquente toux-fièvre-râles : preuve de son origine pneumonique radiologique seulement dans 27% des cas.

Étiologie de la pneumonie chez l'enfant

Groupe d'âge	Étiologie
1 - 3 mois	Pneumonite : <i>C. trachomatis</i> , VRS, autres virus, <i>B. pertussis</i>
1 - 24 mois	Pneumonie légère à modérée: VRS, autres virus, <i>S. pneumoniae</i> , Hib, HiNT, <i>C. trachomatis</i> , <i>M. pneumoniae</i>
2 - 5 ans	Virus, <i>S. pneumoniae</i> , Hib, HiNT, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
6 - 18 ans	<i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , HiNT, Influenza A ou B, Adénovirus, autres virus
À tout âge	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , Hib, <i>M. pneumoniae</i> , Adénovirus

FACTEURS DE RISQUE

➤ FdR individuels associés à une IRB chez l'enfant :

- pathologie respiratoire chronique : asthme, mucoviscidose, maladie ciliaire bronchique, dysplasie broncho-pulmonaire (prématurité), bronchites à répétition, séquelles graves de virose (adénovirus, rougeole)
- co-morbidité associée : cardiopathie congénitale, drépanocytose, immunodépression, insuffisance rénale (et/ou syndrome néphrotique), maladies neuro-musculaires

➤ Fdr associé à un Pneumocoque résistant à la pénicilline :

- Enfant en garderie
- Antibiotiques reçus récemment (< 1 mois)
- Jeune âge (≤ 3 ans)

➤ Fdr associé à un Pneumocoque résistant aux macrolides :

- Usage récent d'antibiotiques macrolides
- Macrolides à demi-vie prolongée (Baquero F. J Chemother.1999. Hyde TB, JAMA 2001)
- Age < 5 ans
- Acquisition nosocomiale
- Résistance à la pénicilline

➤ **FdR de l'otite moyenne aiguë (OMA)**

• **non modifiables**

- Jeune âge
- Sexe masculin
- Premier épisode d'OMA avant 6 mois
- Frère ou sœur ayant eu OM récurrentes
- Atopie
- Trisomie 21

• **Modifiables : lutter contre!!!**

- Lait maternisé vs allaitement maternel (≤ 6 mois)
- Bouteille au lit
- Garderie
- Suce entre 6 et 12 mois
- Tabagisme passif
- Fente palatine

RESISTANCES BACTERIENNES

➤ Pneumocoque

- **de sensibilité diminuée aux β -lactamines** : Mécanisme de résistance lié à des modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) cible des β -lactamines. Selon les modifications d'une ou plusieurs PLP, diminution de sensibilité non seulement la pénicilline G, mais aussi d'autres β -lactamines (amoxicilline ou céphalosporines). Niveau des CMI d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important.

Centre National de Référence des Pneumocoques : faible progression des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée, voire diminution du nombre de souches résistantes par rapport aux années précédentes (2003 : 47% des souches isolées par hémoculture chez l'enfant de sensibilité diminuée à la pénicilline avec 24% de souches intermédiaires à l'amoxicilline. Par contre, souches résistantes à l'amoxicilline peu fréquentes (1,4%). Chez les enfants < 2 ans, taux de résistance plus élevé : 60% de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 30% d'intermédiaire à l'amoxicilline et 2% de résistance à l'amoxicilline)

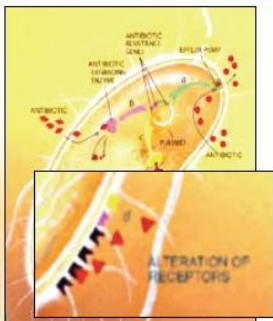
Existence de souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines dans les infections respiratoires ne contre-indiquant pas leur emploi, à condition de les utiliser à posologie appropriée pour surmonter la résistance et maintenir l'activité clinique.

- **résistant aux macrolides** : 2003 : taux de résistance à l'érythromycine des souches de pneumocoques isolées dans les hémocultures de 52%. Taux s'élevant considérablement (jusqu'à 93%) pour les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux β -lactamines. Résistance à l'érythromycine conférant une résistance croisée à l'ensemble des macrolides dans 95% des cas
- ➔ Abstention de macrolide dans le traitement (TRT) de pneumonies supposées à pneumocoque.

- **H. influenzae et B. catarrhalis** : 30 à 40% des souches de *H. influenzae* et environ 90% des souches de *B. catarrhalis* résistantes à l'amoxicilline

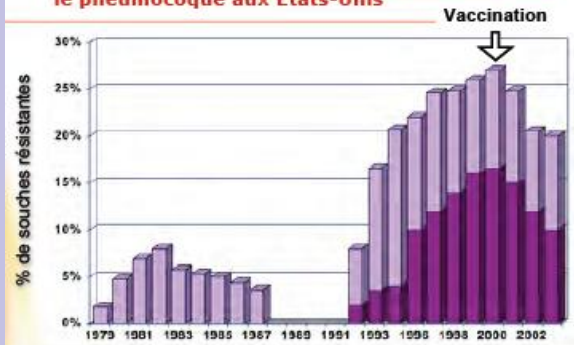
ABTh EN 2009

Résistance à la pénicilline chez *S. pneumoniae*

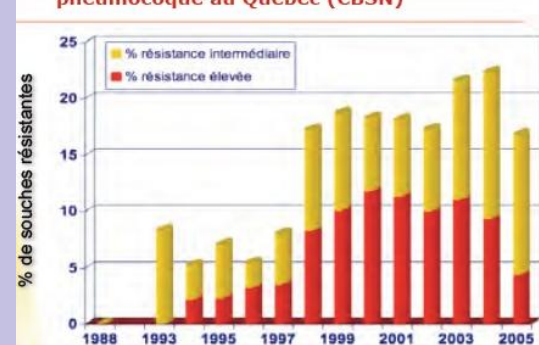


- Définition
- Intermédiaire: CMI Pén. 0.1-1.0 µg/ml
- Élevée: CMI Pén. ≥ 2.0 µg/ml
- Mécanisme
- Pas une β-lactamase
- Modification des PBP
- Baisse de l'affinité pour les β-lactamines
- S'étend de façon variable aux autres β-lactamines et aux céphalosporines

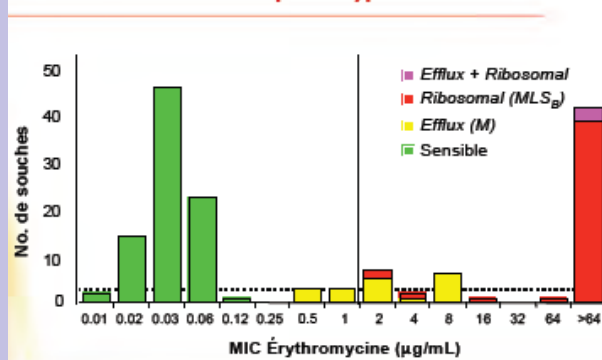
Prévalence de la résistance à la pénicilline chez le pneumocoque aux États-Unis



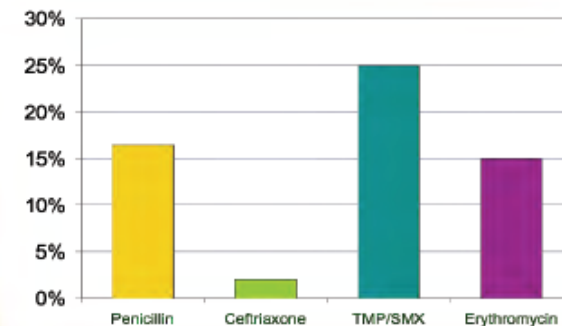
Taux de résistance à la pénicilline du pneumocoque au Québec (CBSN)



Corrélation entre le phénotype et la CMI



Other antibiotic resistance in *S. pneumoniae*



Résistance du pneumocoque aux macrolides :

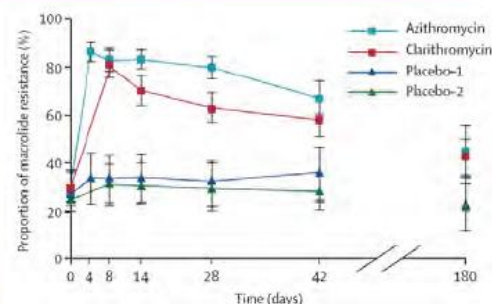
2 mécanismes principaux :

- Efflux : *mefE* (50%). CMI ≈ 1-32 µg/ml : phénotype M
- Ribosomal : *ErmB* (50%). CMI ≥ 64 µg/ml : phénotype MLS_B

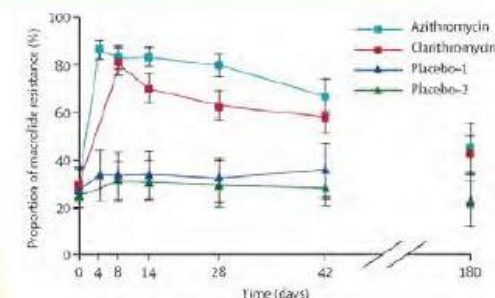
Signification clinique de la résistance par efflux douteuse : pas d'échec thérapeutique actuellement constaté

Résistance à la clindamycine : excellent marqueur de résistance élevée, de nature ribosomale (MLS_B) aux macrolides

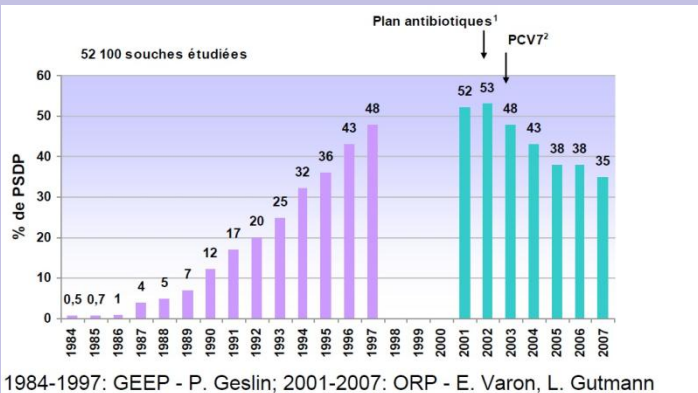
Résistance aux macrolides suivant un traitement aux macrolides



Résistance aux macrolides suivant un traitement aux macrolides



Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France

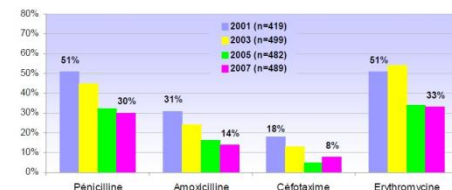


1984-1997: GEEP - P. Geslin; 2001-2007: ORP - E. Varon, L. Gutmann
 ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001.
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm
 ²Introduction du vaccin conjugué heptavalent (PCV7)

Rapport d'activité 2008

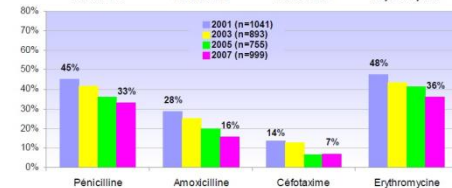
Evolution de la résistance 2001 - 2007

Enfants <16 ans



p<10⁻⁴

Adultes



p<10⁻⁴

Souches invasives (LCR & hémocultures)

Rapport d'activité 2008

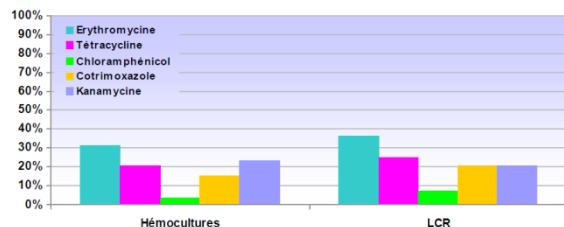
Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines en 2007

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)
					Peni ⁱ	AMX [*]	CTX [*]	
1	4 mois	19F	LCR	Nord - Pas de Calais	2	4	0,5	E
2	5 mois	19A	OMA	Côte d'Azur	2	4	1	E-Co
3	2 ans	19A	Hémoculture	Rhône-Forez	2	2	2	E-T-K
4	2 ans	19A	OMA	Bretagne	2	4	1	E-T-K-Co
5	5 ans	19A	OMA	Provence	2	2	2	E-K
6	6 ans	14	Hémoculture	Centre	2	2	2	E-T-K-Co
7	25 ans	9V	LCR	Franche-Comté	2	8	0,5	Co
8	27 ans	19F	LCR	Normandie	2	4	0,5	E
9	30 ans	9V	LCR	Centre	2	8	0,5	Co
10	40 ans	9V	Hémoculture	Provence	2	4	0,5	Co
11	49 ans	19F	Hémoculture	Aquitaine	2	4	1	E-T-K-Co
12	76 ans	6B	LCR	Bretagne	2	4	1	E-Ch-T-K-Co
13	76 ans	14	LCR	Bourgogne	2	2	4	E-Fo-K

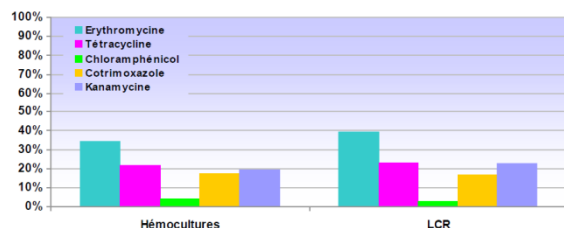
*Péni, pénicilline; AMX, amoxicilline; CTX, céfotaxime; E, érythromycine; Ch, chloramphénicol; Co, cotrimoxazole; K, kanamycine; T, tétracycline; Fo, fosfomicine.

Sensibilité aux autres antibiotiques en 2007

Enfants <16 ans



Adultes



Sensibilité aux antibiotiques 2007 selon le type de prélèvement

% I+R	Hémoculture		LCR		OMA	Resp. divers
	Adulte (n=691)	Enfant ^o (n=367)	Adulte (n=308)	Enfant (n=122)	Enfant (n=308)	
Pénicilline	31	29	36	34	52	42
Amoxicilline	16	14	16	16	21	22
Céfotaxime	7	8	6	7	14	8
Erythromycine	34	32	39	37	54	44
Fluoroquinolones*	2,0	0,8	1,3	0,8	1,3	3,6

^o≤15 ans

* Bas niveau de résistance (ParC/E ou Efflux) et haut niveau de résistance (ParC/E + GyrA)

Pristinamycine et télithromycine : < 0,5% de souches résistantes
 Rifampicine : < 0,1% de souches résistantes

BRONCHITE AIGUE ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

- **Evolution vers la guérison spontanée observée en une dizaine de jours.**
- **ABth ne réduisant pas la durée d'évolution de la maladie et ne prévenant pas la survenue d'infections bactériennes secondaires.**
- **Chez l'enfant sans facteur de risque :**
 - Pas de mise en évidence de risque lié à la non-prescription d'AB. Pratique quotidienne : expectoration (exceptionnelle chez l'enfant) ne durant en général pas au-delà de 10 jours. Durée de la toux très variable, de 5 à 10 jours dans la plupart des cas.
 - Apparition de sécrétions purulentes, recueillies au décours d'une séance de kinésithérapie non synonyme de surinfection bactérienne.
 - **En pratique, abstention de toute prescription antibiotique**
 - Si persistance des symptômes au-delà de 3 jours (fièvre supérieure à 38,5°C, toux > 10 jours.) rechercher et traiter une complication (pneumonie) ou une autre cause (OMA)
- Néanmoins, pas dans la littérature d'identification ou de validation des facteurs de risque au cours des bronchites aiguës.

BRONCHIOLITES ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

- Pas de consensus sur critères cliniques et/ou biologiques devant conduire à la prescription d'une antibiothérapie
- ABth initiale non préconisée
- ABth si complications ou pathologies associées au cas par cas :
 - Fièvre élevée (< 39°C) persistant au-delà de 3 jours d'évolution,
 - Otite moyenne aiguë purulente associée (mais non la simple otite congestive),
 - Pneumonie et/ou une atélectasie à la radiographie de thorax.
 - Elévation de la CRP et des polynucléaires neutrophiles toujours à replacer dans le contexte clinique, c'est à dire dans les cas où ces examens ont été jugés nécessaires.

ABth probabiliste, si indiquée ⇔ association amoxicilline-acide clavulanique, cefuroxime-axétil et cefpodoxime-proxétil, ces derniers étant les mieux adaptés au TRT ambulatoire de 1° intention parmi les AB oraux avec AMM dans les IRB de l'enfant, considérant que *H. influenzae*, *B. catarrhalis* et *S pneumoniae* sont les 3 principales bactéries rencontrées

Nebulisation sérum salé

Kinésithérapie +/- (forme sécrétante)

PAC ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Traitement recommandé de la pneumonie

Âge	Ambulatoire	Hospitalisé	USI
1 - 3 mois P. afebrile	Clarithromycine OU Azithromycine OU Érythromycine (!) x 10-14 jours		
1 - 3 mois Autre	Non recommandé	Céfuroxime x 10-14 j.	Céfu OU Céfo ET Cloxa (Clinda) x 10-14 j.
3 mois - 5 ans	Amoxicilline à dose élevée OU Clavulin x 7-10 j.	Ampicilline OU Céfuroxime x 7-10 j	Céfuroxime ET Macrolide x 10-14 j
5 - 18 ans	Macrolide x 7 -10 j.	Macrolide AVEC ou SANS Céfu OU Ampi x 7 -10 j.	Céfuroxime ET Macrolide x 7-10 j

➤ Avant 3 ans :

- Si PAC évoquant le pneumocoque, amoxicilline en 1° intention, à raison de 80-100 mg/kg/j en 3 prises (80 mg/kg/j chez le grand enfant, 100 mg/kg/j chez le plus petit).
- Si allergie bénigne à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines, céphalosporines de 3ème génération par voie injectable (IM/IV)
- Si contre-indication aux β -lactamines, hospitalisation souhaitable pour AbTh parentérale adaptée
- Céphalosporines :
 - 1° génération non recommandées, en raison de leur activité insuffisante sur les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.
 - orales de 2° et 3° générations (céfuroxime-axétil, cefpodoximeproxétil) non recommandées en 1° intention (concentrations atteintes dans le parenchyme pulmonaire non optimales et inactivité sur les pneumocoques résistants à la pénicilline)
 - Association triméthopri-me-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) rarement active sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline
- Tétracyclines contre-indiquées chez l'enfant < 8 ans, non recommandées en 1° intention
- Pristinamycine non recommandée avant 6 ans
- Association érythromycine-sulfafurazole sans AMM dans cette indication

PAC ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

➤ **Chez l'enfant de 3 ans et plus** : En fonction du tableau clinico-radiologique pouvant orienter entre pneumocoque et bactérie atypique :

- évocateur de pneumocoque (début brutal, sévérité des symptômes) → cf enfant < 3 ans
- évocateur de *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* → macrolide en première intention. Pristinamycine (macrolide apparenté) utilisable à partir de 6 ans
- si allergie avec contre-indication aux β -lactamines, pristinamycine utilisable à partir de 6 ans (forme comprimé et risque associé de fausse route)

➤ **Chez l'enfant sans facteur de risque, quel que soit l'âge** : Bi-thérapie d'emblée en ambulatoire non justifiée, prescrite au seul motif d'élargir le spectre d'activité du TRT

➤ **Durée de traitement** :

- 10 jours pour β -lactamine sur pneumocoque
- au moins 14 jours pour macrolide sur bactéries atypiques

➤ **En phase initiale, en règle générale, sous traitement initial efficace, amélioration clinique avant la 48ème heure** : délai variant selon l'agent microbien responsable.

- Critère principal d'amélioration = fièvre, avec apyrexie souvent obtenue en moins de 24 heures si pneumocoque, pouvant durer de 2 à 4 jours dans les autres cas.
- Toux résolutive en quelques jours (environ 8j), plus longtemps si bactéries atypiques

Remarque : Hypothèse d'une pneumonie à *Haemophilus influenzae* de type b avant 5 ans, rarissime depuis l'utilisation large de la vaccination anti-*Haemophilus*

PAC ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

➤ Evaluation clinique de l'attitude thérapeutique initialement choisie :

- Gestion du risque d'échec contemporaine de la mise en place de l'Abth (efficacité à 100% impossible pour tout AB ⇔ résistances naturelles ou acquises des bactéries)
- Réévaluation clinique impérative, à 48-72 heures, guidée davantage sur la réponse clinique que sur la sensibilité de la bactérie, si celle-ci avait été identifiée, d'autant plus précoce si :
 - quelques signes initiaux de gravité, sans pour autant justifier une hospitalisation ;
 - non-amélioration, voire d'aggravation
- Si absence d'amélioration, sans aggravation, après 3 jours de traitement bien suivi, réévaluation clinique et évaluation ou réévaluation radiologique nécessaires, pouvant faire reconsidérer le diagnostic
 - Absence d'amélioration sous amoxicilline évocatrice de bactérie atypique → macrolide en monothérapie
 - Absence d'amélioration franche sous macrolide ne remettant pas formellement en cause un mycoplasme (celui-ci nécessitant parfois un délai supplémentaire pour confirmer la bonne évolution sous antibiotique) → réévaluer 48 heures plus tard en dehors de tout signe d'aggravation
 - Utiliser parfois amoxicilline + macrolide en bithérapie (non-spécificité des manifestations cliniques et/ou absence d'amélioration d'une monothérapie). Réévaluation vers le 5ème jour et hospitalisation en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation
- Refaire radiographie thoracique si évolution défavorable
- Hospitalisation si :
 - aggravation clinique
 - signes évocateurs de pathologie sous-jacente (pleuropneumopathie, corps étranger inhalé, tuberculose...)

MESSAGES PRINCIPAUX

- Chez l'enfant > 3 mois, sans facteur de risque, bronchiolite avant tout d'origine virale (gravité de l'atteinte liée à la détresse respiratoire et non au risque infectieux) : antibiothérapie inutile en première intention
- Chez l'enfant > 3 mois, sans facteur de risque, bronchite avant tout d'origine virale : antibiothérapie non recommandée en 1ère intention, n'accélération pas la guérison et ne prévenant les complications
- En ambulatoire, examens biologiques et antibiothérapie initiale inutiles devant une bronchite aiguë (accord professionnel)
- Antibiothérapie sans délai si pneumonie communautaire chez l'enfant, avec réévaluation clinique à 48-72 heures indispensable
- Hospitalisation d'emblée de toute pneumonie survenant chez un nourrisson < 6 mois
- Avant 3 ans, 1er agent responsable de pneumonie = pneumocoque → en 1ère intention : amoxicilline (80-100 mg/kg/j) ou si allergie à la pénicilline Céphalosporines de 3ème génération par voie injectable (IM/IV)
- Après 3 ans, pneumocoque et bactéries atypiques prédominent : amoxicilline (80-100 mg/kg/j) pendant 10 jours en 1ère intention
- Présence de râles crépitants focalisés et impression générale de gravité : deux signes en faveur d'une pneumonie bactérienne → antibiothérapie du fait du risque important de mortalité
- Recours à la radiographie thoracique initiale, recommandé pour confirmer le diagnostic, ne devant pas retarder l'antibiothérapie si l'indication en a été posée (Accords professionnels)
- Clichés en inspiration et expiration pour toute suspicion de corps étranger inhalé

GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES

INDICATEUR RETENU	PATIENT N	
	PC	PNC
Diagnostic clairement posé		
Repérage d'une urgence en vue d'une hospitalisation		
Bilan des antécédents pneumologiques		
Bronchiolite, bronchite aiguë, grippe sans signes de gravité : pas d'antibiothérapie prescrite en 1^{ère} intention		
Suspicion de PAC avant 3 ans : mise en place d'une antibiothérapie probabiliste centrée sur le pneumocoque		
Prescription d'une radiographie initiale thoracique pour le diagnostic positif de pneumonie		
Prescription d'une antibiothérapie sans attendre la radiographie si l'indication en a été posée*		
Réévaluer le traitement probabiliste instauré après 48-72 heures		
Changer d'antibiotique si nécessaire après 5 jours en l'absence d'amélioration ou d'évolution défavorable		
Pas de contrôle radiologique à un mois en cas de 1^{er} épisode de pneumonie d'allure pneumococcique, facilement résolutif, chez un enfant sans facteur de risque		
Indicateur additionnel éventuel choisi :		

PC : Patient concerné
PNC : Patient non concerné

* : Enfant fébrile avec auscultation pulmonaire évocatrice (crépitants, sous-crépitations et/ou tachypnée (en dehors des bronchiolites) ; fièvre inexplicquée (prolongée ou mal tolérée), en particulier chez le nourrisson ; toux fébrile persistante ou accompagnée de tachypnée croissante ; pneumonies récidivantes et/ou suspicion de corps étranger inhalé ; doute diagnostique entre bronchite et pneumonie

MODALITÉS DE SÉLECTION DES DOSSIERS

Dossiers 1 à 5 : méthode rétrospective avant la partie formative : listage des patients âgés de 1 an à 16 ans ayant présenté une pathologie infectieuse respiratoire basse reçus en consultation dans les 6 mois précédant le premier accès dans notre « espace membres » (liste extraite d'un fichier informatique ou constituée manuellement) avec tirage au sort de 5 dossiers

Dossiers 6 à 10 : méthode prospective pendant au moins 3 mois à partir du premier accès dans notre « espace membres » (étape 2) : listage des patients âgés de 1 an à 16 ans ayant présenté une pathologie infectieuse respiratoire basse reçus au fil des consultations (liste extraite d'un fichier informatique ou constituée manuellement) avec tirage au sort de 5 dossiers