



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Principes de l'antibiothérapie curative

R. Cohen, E. Grimprel, A. Rybak, I. Hau, ... J. Raymond

Définitions et implications des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques des antibiotiques en pratique clinique pédiatrique

R. Cohen, M. Tauzin, A. Rybak, N. Ouldali, E. Grimprel

Antibiothérapie des infections oto-rhino-laryngologiques

R. Cohen, F. Madhi, F. Thollot, I. Hau, ... V. Couloigner

Antibiothérapie des infections respiratoires basses de l'enfant

F. Madhi, L. Panetta, L. De Pontual, S. Biscardi, ... R. Cohen

Antibiothérapies curatives des infections urinaires de l'enfant

F. Madhi, A. Rybak, R. Basmaci, A.-S. Romain, ... R. Cohen

Traitement anti-infectieux des infections digestives chez l'enfant

R. Cohen, P. Minodier, I. Hau, A. Filleron, ... M. Bellaïche

Antibiothérapie des infections cutanées

Y. Gillet, M. Lorrot, P. Minodier, A. Ouziel, ... R. Cohen

L'antibiothérapie des infections ostéoarticulaires en 2023 : propositions du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP)

M. Lorrot, Y. Gillet, R. Basmaci, C. Bréhin, ... R. Cohen

Antibiothérapie des méningites bactériennes

Y. Gillet, E. Grimprel, H. Haas, M. Yaghy, ... R. Cohen

Infections bactériennes néonatales : diagnostic, épidémiologie bactérienne et traitement antibiotique

R. Cohen, O. Romain, M. Tauzin, C. Gras-Leguen, ... M. Butin

Traitement des infections dues à des bacilles à Gram négatif en pédiatrie

R. Cohen, L. Dortet, M. Caseris, J. Raymond, ... J. Toubiana

Traitement des infections dues à des bactéries plus rarement rencontrées chez l'enfant ou plus résistantes aux antibiotiques

R. Cohen, L. de Pontual, Y. Gillet, J. Raymond

Antibioprophylaxie chirurgicale et médicale courte de l'enfant

H. Haas, M. Caseris, M. De Queiroz, R. Cohen

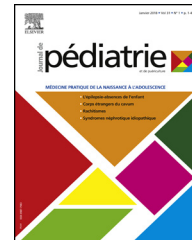


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Principes de l'antibiothérapie curative[☆]



Principles of curative antibiotic treatments

R. Cohen^{a,b,c,d,*}, E. Grimpel^{d,e,f}, A. Rybak^{c,d,e,f},
I. Hau^{a,d,g}, F. Madhi^{a,d,g}, N. Ouldali^{c,d,h,i,j},
J. Raymond^{d,i}

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^b Unité court séjour, petits nourrissons, service de néonatalogie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Sorbonne université, Paris, France

^f Service de pédiatrie générale et aval des urgences, hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

^g Service de pédiatrie générale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^h Service de pédiatrie générale, centre hospitalier Jean-Verdier, Bobigny, France

ⁱ Université Paris Descartes, hôpital Bicêtre, Paris, France

^j Université Paris Cité, IAME UMR 1137, Paris, France

MOTS CLÉS

Antibiothérapie ;
Principes ;
Enfants

Résumé Les connaissances sur les pathologies infectieuses et leurs traitements évoluent constamment. De nouveaux agents infectieux sont régulièrement découverts, essentiellement du fait de l'évolution des techniques d'identification notamment grâce au développement de la biologie moléculaire et de la spectrométrie de masse. Les modifications de l'épidémiologie des maladies infectieuses ne sont pas toujours explicables mais plusieurs facteurs jouent un rôle important comme l'histoire naturelle des maladies, l'impact des vaccinations, mais aussi l'usage trop souvent excessif et irrationnel des antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est reconnue comme un des défis majeurs pour l'humanité d'autant plus que peu de nouvelles molécules ont été mises sur le marché ces dernières d'années. Celles-ci sont réservées à des infections graves dues à des bactéries résistantes aux autres antibiotiques et ne devraient pouvoir être prescrites que par des infectiologues formés à leur utilisation. La rationalisation de

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104780>.

[☆] Version française de l'article « Cohen R, Grimpel E, Rybak A, Hau I, Madhi F, Ouldali N, Raymond J. The principles of curative antibiotic treatments. Infect Dis Now. 2023;53(8S):104780 ». Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.02.003>

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

l'antibiothérapie est donc un des éléments clés pour réduire la résistance aux antibiotiques et la dissémination des bactéries résistantes. Dans ce guide, pour chaque situation clinique seront précisés, la ou les cibles bactériennes du traitement antibiotique, le choix antibiotique préférentiel, les alternatives thérapeutiques. Des commentaires concernant le diagnostic et le traitement de l'infection seront ajoutés si nécessaire.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Antibiotic therapy;
Principles;
Children

Summary Knowledge of infectious diseases and their treatments is constantly evolving. New infectious agents are regularly discovered, due mainly to improvement of identification techniques, especially the development of molecular biology and mass spectrometry. While changes in the epidemiology of infectious diseases are not always predictable or readily understood, several factors regularly enter into consideration, such as not only the natural history of diseases and the impact of vaccinations, but also the excessive and irrational use of antibiotics. Antibiotic resistance is now recognized as one of the major challenges for humanity, especially since few new molecules have been put on the market in recent years. These molecules are reserved for serious infections caused by bacteria resistant to other antibiotics and should be prescribed only by infectious disease specialists trained in their use. Rationalization of antibiotic therapy is therefore one of the keys to reducing antibiotic resistance and the spread of resistant bacteria. In this guide, with regard to each clinical situation, the bacterial target(s) of antibiotic treatment, the preferred antibiotic choice, and the therapeutic alternatives will be specified. Comments on diagnosis and treatment of the infection will be added if necessary.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les maladies infectieuses et leurs traitements évoluent en permanence pour de multiples raisons. De nouveaux agents infectieux sont régulièrement découverts, essentiellement du fait de l'évolution des techniques d'identification, notamment grâce au développement de la biologie moléculaire (PCR, séquençage, métagénomique) et de la spectrométrie de masse. Qui, il y a 15 ans, avait conscience de la place de *Kingella kingae* dans les infections ostéoarticulaires du nourrisson et du jeune enfant, ou de la richesse des microbiotes et de l'importance de leurs variations dans différentes pathologies ? Les évolutions de l'épidémiologie des maladies infectieuses ne sont pas toujours explicables mais trois facteurs jouent incontestablement un rôle important : les modifications des climats, de l'écologie et des modes de vie, l'impact des vaccinations, et enfin les conséquences d'une prescription large et souvent inadaptée des antibiotiques.

Un parallèle étroit peut être établi entre le réchauffement climatique et l'antibiorésistance. Dans les deux cas, les phénomènes s'aggravent de façon rapide et les mesures connues qui permettraient de les contrôler ne sont pas prises ou en tout cas, ne sont pas appliquées de façon suffisamment rigoureuse alors que ces deux situations s'avèrent catastrophiques pour l'humanité dans les prochaines années. L'antibiorésistance est en effet devenue une des principales causes de mortalité dans le monde et un des défis majeurs pour l'humanité [1,2]. Si l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques est un phénomène inéluctable et donc attendu dans le monde bactérien, l'accroissement de leur

nombre et leur diffusion avec leurs conséquences cliniques sont directement liés au mésusage des antibiotiques. Or, peu de nouvelles molécules ont été mises sur le marché ces dernières années, ce qui a pour effet de compliquer davantage la situation actuelle. La rationalisation de l'antibiothérapie est donc un des éléments clés pour réduire la résistance aux antibiotiques.

Le guide de prescription des antibiotiques en pédiatrie a été publié pour la première fois en 2016–2017 [3]. Son actualisation était devenue nécessaire. Cette nouvelle version intègre les dernières recommandations, les conférences de consensus et les avis des sociétés savantes : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et agences officielles sanitaires de l'état : Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSM), Haute Autorité de santé (HAS) [4]. Elle aborde également de nouveaux sujets comme l'introduction de quelques nouveaux antibiotiques pour les infections graves dues à des espèces résistantes aux antibiotiques ; la notion d'antibiotiques « critiques » pour l'évolution des résistances bactériennes ; la disparition de certains antibiotiques peu rentables pour les fabricants du fait des relatives faibles prescriptions, des prix acceptés par les administrations, et de la meilleure connaissance de leurs effets indésirables.

Ce guide a pour but d'aider les cliniciens dans le choix et l'utilisation des antibiotiques dans une perspective d'optimisation des prises en charge des maladies infectieuses bactériennes du nourrisson et de l'enfant. Théoriquement, le choix d'un antibiotique dans une situation clinique donnée devrait être le fruit de la médecine

fondée sur les preuves « évidence based medicine » c'est-à-dire d'études randomisées démontrant la supériorité (ou au moins la non-infériorité) d'un schéma thérapeutique en termes d'efficacité et/ou de tolérance. En réalité, ces études sont rarement disponibles ou rarement adaptées du fait des évolutions des connaissances épidémiologiques et surtout des résistances bactériennes. En l'absence de ces données, d'autres facteurs sont pris en compte, notamment les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, la tolérance et de plus en plus, l'impact écologique. Ce sont souvent ces paramètres qui sont les principaux déterminants des choix antibiotiques dans les recommandations de ce guide.

Pour chaque situation clinique y sont précisés, la ou les cibles bactériennes du traitement antibiotique (préalable indispensable avant toute décision), le choix antibiotique préférentiel, les alternatives thérapeutiques, ainsi que les commentaires les plus importants pour le diagnostic et le traitement de l'affection. Les alternatives thérapeutiques ne sont pas les traitements à proposer en cas d'échec, mais d'autres possibilités de traitement offertes notamment en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'allergie reconvenue ou fortement suspectée, au traitement préférentiel.

La résistance aux antibiotiques

La résistance des bactéries aux antibiotiques, notamment des bactéries à Gram négatif (BGN) productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémases, est devenue une urgence de santé publique, résultat d'une gestion inconsidérée et abusive de nos ressources antibiotiques [5,6]. Elle impose de réduire de façon massive les prescriptions d'antibiotiques, de mettre en place les outils de surveillance permettant de suivre les évolutions de ces résistances afin d'adapter au plus vite les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Les axes principaux pour réduire les prescriptions des antibiotiques sont :

- la stricte limitation de leur utilisation aux situations cliniques dans lesquelles ils ont fait la preuve de leur efficacité ;
- la réduction au maximum de l'incertitude diagnostique et décisionnelle à l'aide d'une analyse clinique rigoureuse, de l'utilisation de tests de diagnostic rapide en prenant en compte la probabilité pré-test, les rapports de vraisemblance et la probabilité post-test (Encadré 1) [7].

Aujourd'hui, la réduction massive des prescriptions d'antibiotiques doit également s'accompagner en urgence d'une réflexion systématique et d'une rationalisation de nos choix, en évitant d'utiliser les classes d'antibiotiques dont le pouvoir sélectionnant des bactéries multirésistantes est le plus élevé, notamment au sein de la flore fécale. Ces « urgences écologiques » sont :

- la diminution de l'utilisation des céphalosporines et des quinolones dans l'objectif de freiner l'augmentation des EBLSE ;
- l'utilisation rigoureuse des pénèmes (pour limiter l'émergence des BGN résistants à tous les antibiotiques) et le suivi, au plus près, de leur consommation.

Encadré 1 : Recommandations en cas de fièvre isolée

- En dehors des populations à risque (nouveau-nés et des patients aplasiques...) ne pas prescrire d'antibiotique pour une fièvre nue sans point d'appel clinique en l'absence de détresse vitale : un antibiotique n'est ni un antipyrétique (pour le malade), ni un anxiolytique (pour les parents ou le médecin) !
- Se donner les moyens d'identifier l'agent bactérien responsable de l'infection : hémocultures, cytotactériologie des urines si la bandelette urinaire est positive, prélèvements locaux (écoulement, ponction, site opératoire) selon les points d'appel.

Critères de choix des antibiotiques

Les règles générales de prescription des antibiotiques demeurent et doivent être connues de tous les prescripteurs. La majorité des prescriptions d'antibiotiques se fait de façon empirique avant l'isolement de l'agent pathogène responsable et du résultat de l'antibiogramme. Les critères de choix dépendent donc :

- du germe ou des germes le plus souvent responsables de l'infection en cause, ainsi que de leurs profils habituels de sensibilité aux antibiotiques : il faut s'astreindre à toujours « nommer la bactérie » qui sera la cible principale de l'antibiotique prescrit ;
- de la maladie, notamment du site de l'infection ;
- du malade, en tenant compte de son âge, d'une allergie éventuelle, d'une condition physiologique (grossesse, prématurité, immunodépression...) ou pathologique particulière ;
- du médicament (effets secondaires, impact écologique, facilité d'administration) mais aussi de nos connaissances des mécanismes d'action et des profils pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (ce critère essentiel fait l'objet d'un article spécifique au sein de ce guide) ;
- du coût (rapport coût/efficacité).

Étapes du choix

Elles sont au nombre de 4 :

- 4.1 déterminer la bactérie la plus fréquemment responsable de l'infection dans ce site (nommer la bactérie) ;
- 4.2 choisir l'antibiotique théoriquement efficace contre la bactérie présumée responsable et diffusant au site de l'infection ; il figure généralement parmi ceux qui sont indiqués dans les recommandations officielles ;
- 4.3 réévaluer systématiquement l'indication d'antibiothérapie à 48–72 heures et modifier éventuellement le choix initial : arrêt, modification d'après les données cliniques, biologiques, bactériologiques (antibiogramme notamment), éventuellement après avoir pris l'avis d'un infectiologue ;
- 4.4 préciser la durée prévue de l'antibiothérapie. Trop souvent, les antibiothérapies sont prescrites pour des durées trop longues. Pour toutes les situations cliniques décrites dans le guide, les durées de traitement sont pré-

Encadré 2 : Critères de bon usage des antibiotiques [•]

- Réévaluer systématiquement l'indication et les modalités de l'antibiothérapie entre la 24^e et 72^e heure de traitement et les noter dans le dossier.
- Ne poursuivre l'antibiothérapie au-delà de 3–4 jours qu'après confirmation par un médecin sénior.
- En cas d'association d'antibiotiques, justifier dans le dossier son maintien au-delà de 3 jours.
- Incrire dans le dossier, à l'initiation du traitement, la durée prévisionnelle de celui-ci.
- Adapter systématiquement l'antibiothérapie aux données microbiologiques et prescrire le plus souvent une désescalade (sinon justifier la décision dans le dossier).
- Ne pas dépasser 8 jours d'antibiothérapie sans justification.

cisées : elles suivent les recommandations de la HAS [3]. Pour les malades hospitalisés (Encadré 2), il est conseillé de noter la durée prévue d'antibiothérapie sur la prescription journalière : J1/10, J2/10...

La notion d'antibiotiques critiques [8,9]

La classification AWARe des antibiotiques a été élaborée en 2017 par le Comité d'experts de l'OMS sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels en tant qu'outil pour soutenir les efforts de gestion des antibiotiques. Les antibiotiques sont classés en trois groupes, accès, surveillance et réserve, en tenant compte de leur impact sur la résistance aux antimicrobiens, afin de souligner l'importance de leur utilisation appropriée. La mise à jour 2021 de cette classification inclut 78 antibiotiques supplémentaires. Il s'agit d'un outil utile pour surveiller la consommation d'antibiotiques, définir des objectifs et suivre les effets de la bonne gestion afin d'optimiser l'utilisation des antibiotiques et d'endiguer la résistance aux antimicrobiens.

En 2022, la SPILF a publié une mise à jour de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour les patients ambulatoires et hospitalisés. Les antibiotiques dits « critiques » sont classés en deux catégories :

- d'une part, les antibiotiques particulièrement à risque, soit parce que leurs concentrations sont proches des CMI, soit en raison de leur longue demi-vie entraînant une exposition prolongée des bactéries à ces anti-infectieux, soit en raison de leur fort impact sur la flore normale, notamment le microbiote digestif ;
- d'autre part, les antibiotiques de dernier recours, utilisés dans des situations cliniques avec peu d'alternatives thérapeutiques.

Plusieurs exemples peuvent être cités :

- les C3G et les C2G favorisent l'émergence d'entérobactéries productrices de BLSE, entraînant une résistance, non seulement à toutes les céphalosporines, mais aussi à la quasi-totalité des pénicillines. C'est la raison principale, prise en compte en 2011 par le GPIP et la SPILF, pour établir des recommandations

dans le cadre des infections ORL, considérant ainsi pour la première fois l'impact écologique comme un déterminant majeur du choix [10]. Ces recommandations ont été reprises par la HAS en 2021 [11] ;

- les quinolones favorisent non seulement l'émergence d'espèces bactériennes résistantes aux quinolones mais aussi au C3G ;
- les pénèmes, qui constituent le traitement de référence des infections causées par des bactéries résistantes aux C3G, favorisent l'émergence de bactéries à Gram négatif résistantes à toutes les β -lactamines ;
- l'azithromycine, du fait de sa demi-vie prolongée, malgré une durée de traitement courte, favorise l'émergence de cocci à Gram positif (notamment les pneumocoques) résistants non seulement aux macrolides mais aussi aux pénicillines (Encadré 1) ;
- enfin, l'association amoxicilline+clavulanate qui a un spectre très large incluant les anaérobies, induit des perturbations importantes du microbiome digestif.

Ainsi, les antibiotiques dont nous disposons peuvent être classés en 3 classes :

- classe 1 : molécules à usage préférentiel ;
- classe 2 : molécules aux indications restreintes en raison de leur impact sur la résistance bactérienne ;
- classe 3 : molécules réservées, notamment en milieu hospitalier, utilisées dans des infections graves pour lesquelles il existe très peu ou pas d'alternatives thérapeutiques, pour préserver leur efficacité.

La classe d'un antibiotique peut varier selon qu'il est prescrit à un patient ambulatoire ou à un patient hospitalisé. Il est évident que les patients hospitalisés peuvent être dans un état grave, avoir des pathologies sous-jacentes qui les fragilisent, et/ou avoir un risque plus élevé de résistance bactérienne.

À notre avis, un certain nombre d'antibiotiques dits « critiques » de classe 3 ou de classe 2 ne devraient être prescrits que par des praticiens qualifiés en maladies infectieuses ou, au minimum, devraient impliquer une bonne formation actualisée des prescripteurs, incluant la connaissance d'outils permettant de réduire l'incertitude diagnostique.

Pour les enfants ambulatoires :

- la classe 1 comprend l'amoxicilline, les céphalosporines de première génération (1GC), le cotrimoxazole, les macrolides (à l'exception de l'azithromycine) et la doxycycline ;
- la classe 2, à éviter autant que possible, comprend les C3G et C2G, l'azithromycine et l'amoxicilline-clavulanate.

Pour les patients hospitalisés, l'amoxicilline-clavulanate et les C2G et C3G sont inclus dans les molécules de la classe 1, car ils sont susceptibles d'éviter la prescription de pipéracilline-tazobactam ou de pénèmes.

Les aminoglycosides (principalement l'amikacine) sont encore actifs sur la grande majorité des entérobactéries productrices de BLSE. Ils constituent une classe particulière, en raison de leur utilisation en monothérapie dans les infections urinaires et de leur très faible passage digestif qui limite la sélection de souches résistantes aux antibiotiques.

La disparition de nombreux antibiotiques

Depuis 2016, de très nombreux antibiotiques ne sont plus disponibles. On en a vu disparaître certains sans regret, mais pour d'autres, la situation est nettement préoccupante. Ainsi :

- l'amoxicilline injectable risque de disparaître mais elle peut être remplacée sans perte de chance pour les malades, par de l'ampicilline injectable ;
- pratiquement toutes les C1G orales pédiatriques ont disparu, notamment le céfadroxyl. Elles étaient utiles dans le traitement des infections cutanées et en relais de traitement de toutes les infections à *Staphylococcus aureus* meti-S. Restent disponibles le céfaclor dont l'activité contre les cocci à Gram positif notamment les staphylocoques et les pneumocoques est plus que médiocre et la céfalexine ;
- le céfamandole proposé dans le traitement d'attaque IV des infections osseuses a également disparu. Il peut être remplacé sans perte de chance pour les malades par le céfuroxime ;
- parmi les macrolides disponibles en pédiatrie, ne persistent que l'azithromycine et la clarithromycine. Le premier est à éviter quand il n'est pas indispensable car c'est un antibiotique critique du fait de sa longue demi-vie générant plus que les autres des résistances. Son activité sur le pneumocoque est par ailleurs suboptimale.

Meilleures connaissances des effets indésirables

Deux points sont à souligner : la meilleure connaissance des effets indésirables des quinolones et la levée progressive de la contre-indication de la doxycycline pour les enfants de moins de 8 ans pour certaines infections à condition que la durée de traitement ne dépasse pas 3 semaines :

- les quinolones étaient déjà peu utilisées en pédiatrie, mais la liste des effets indésirables parfois graves, s'allonge et surtout leur fréquence apparaît désormais beaucoup plus importante que celle qui était estimée lors des premières années d'utilisation [12]. En pédiatrie, leur utilisation doit donc être limitée à des infections le plus souvent documentées sur le plan bactériologique et après avis d'un infectiologue pédiatre ;
- l'utilisation des tétracyclines a historiquement été limitée en raison d'une possibilité de décoloration permanente des dents chez les enfants de moins de 8 ans, leurs produits de dégradation étant incorporés dans l'émail dentaire. La doxycycline se lie moins facilement au calcium que les autres tétracyclines mais en raison de la crainte d'un effet de classe, son utilisation était jusqu'à présent limitée aux patients âgés de 8 ans et plus. Des données récentes provenant des États-Unis et d'Europe suggèrent que la doxycycline ne provoque pas de coloration visible définitive des dents ou d'hypoplasie de l'émail chez les enfants de moins de 8 ans. Ces données rassurantes appuient la recommandation de l'AAP selon laquelle la doxycycline peut être administrée pour de courtes durées (c'est-à-dire 21 jours ou moins) sans tenir compte de l'âge du patient [13]. Lorsqu'elle est uti-

lisée, les patients doivent éviter une exposition excessive au soleil en raison de la photosensibilité associée à la doxycycline ;

- l'utilisation des pénèmes (imipénem et méropénem) doit être limitée, du fait du risque d'émergence de souches résistantes, à l'ensemble des β -lactamines, mais en pédiatrie, le méropénem doit être le plus fréquemment utilisé : spectre très proche, souvent meilleur profil PK/PD et surtout meilleure tolérance et facilité d'utilisation.

Associations d'antibiotiques

La France est l'un des pays développés où les associations d'antibiotiques sont les plus utilisées, bien qu'il n'y ait pas de preuve évidente de leur intérêt [14], sauf dans des situations particulières comme les infections à *Helicobacter pylori* ou la tuberculose. Avant de prescrire une association, il est donc indispensable d'en préciser les objectifs et de vérifier si la situation clinique répond aux indications reconnues. Ces indications sont au nombre de trois :

- la première est d'élargir le spectre. Parfois, l'infection est causée par plusieurs bactéries qu'on ne peut traiter par un seul antibiotique comme, une perforation digestive, situation où l'on peut craindre à la fois une entérobactériale et des germes anaérobies résistants aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) ;
- la seconde est de prévenir l'émergence de résistance sous traitement. Ceci était recommandé essentiellement pour certaines bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella* (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) pour lesquelles il faut initialement élargir le spectre de couverture aux souches les moins sensibles. Mais dès que le profil de résistance est connu une β -lactamine active in vitro suffit. Une seule exception *acinetobacter*. De plus, du fait du risque d'émergence rapide de résistances sous traitement, certains antibiotiques ne doivent jamais être prescrits seuls : acide fusidique, colimycine, fosfomycine, rifampicine ;
- la troisième est d'obtenir une synergie ainsi qu'une bactéricidie plus rapide. C'est l'objectif théorique principal de l'association d'une β -lactamine à un aminoside pendant 2 à 5 jours dans les infections sévères. En réalité, le nombre de situations pour lesquelles ce bénéfice a été démontré sur le plan clinique est extrêmement faible (principalement l'endocardite, l'aplasie profonde...).

Ainsi, les indications des associations d'antibiotiques sont très limitées et se résument à :

- aplasie fébrile sévère, PNN < 500 mm³ ;
- sepsis sévère avec mauvaise tolérance hémodynamique en attendant les résultats microbiologiques ;
- infections plurimicrobiennes ;
- endocardites ;
- traitement initial d'infections à *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella*... en attendant les résultats de la sensibilité aux antibiotiques ;
- infection à *Acinetobacter* ;

- antibiothérapie comportant : rifampicine, acide fusidique, fosfomycine, colimycine.

Utilisation des aminosides

En dehors des infections urinaires, dans l'immense majorité des cas, les aminosides sont utilisés dans le cadre d'une association d'antibiotiques (cf. Associations d'antibiotiques).

Ils doivent toujours être administrés en une injection quotidienne intraveineuse (IV) lente (durée recommandée : 30 minutes) sauf dans les endocardites pour lesquelles 2 administrations par jour restent conseillées. Deux exceptions nécessitent un délai plus long entre les injections : la prématurité et l'insuffisance rénale.

Les dosages sériques doivent être effectués :

- au pic, pour évaluer l'efficacité (dès la première dose en cas de suspicion de germe à concentration minimale inhibitrice (CMI) élevée, de mucoviscidose et pour les patients en réanimation) ;
- en résiduel, pour évaluer le risque et réduire la toxicité, essentiellement chez l'insuffisant rénal ou en cas de traitement prolongé au-delà de 5 jours.

Enfin, le choix des aminosides doit également être raisonné :

- la gentamicine est l'aminoside de base, car le plus actif (meilleurs paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques) sur les cocci à Gram positif ;
- l'amikacine est prescrite en cas d'infection nosocomiale ou de suspicion d'infection à EBLSE (plus particulièrement BGN) ;
- la tobramycine est l'aminoside préférentiel en cas d'infection prouvée ou suspectée à *P. aeruginosa*.

Utilisation des C3G injectables

Céfotaxime et ceftriaxone ont un profil d'activité microbiologique proche mais des propriétés pharmacocinétiques très différentes. La ceftriaxone a plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques particulières par rapport aux autres β -lactamines :

- une demi-vie très longue (> 7 heures) permettant une seule administration journalière ;
- une très forte fixation aux protéines plasmatiques (95 %), la contre-indiquant chez le nouveau-né notamment en cas d'ictère ;
- une élimination principalement biliaire, justifiant son choix privilégié en cas d'infection biliaire ou digestive (salmonelloses ou shigelloses) mais devant faire craindre, en contrepartie, un impact écologique important et prolongé sur la flore digestive ;
- des performances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques modestes sur le *S. aureus* sensible à la méticilline et une marge limitée pour augmenter les doses au-delà des doses habituelles.

C'est pour ces raisons que dans ce guide, le céfotaxime lui a été souvent préféré, non seulement pour les nouveau-nés, mais aussi pour les patients hospitalisés et lorsqu'une voie d'abord IV est justifiée (Encadré 3).

Encadré 3 : Dosage des antibiotiques

Les dosages d'antibiotiques ont pour objectifs de réduire le risque de toxicité et de prédire leur efficacité. Deux familles d'antibiotiques sont fréquemment dosées en pratique clinique : les glycopeptides (vancomycine notamment) et les aminosides.

Vancomycine :

- variabilité pharmacocinétique inter-individuelle très importante ;
- toxicité rénale dépendante des autres traitements néphrotoxiques associés et du terrain (insuffisance rénale préexistante) ;
- dosage recommandé dès que la durée de traitement dépasse 2 jours.

Les taux sériques attendus sont :

- en l'absence de connaissance du germe (et/ou de la CMI) :
 - vingt à 30 mg/L en cas d'administration continue (à doser au-delà de la 24^e heure),
 - huit à 15 mg/L en taux résiduel en cas d'administration discontinuée (à doser avant la 6^e dose) ;
- Lorsqu'un germe est isolé :
 - dix à 20 fois la CMI en cas d'administration continue (à doser au-delà de la 24^e heure),
 - cinq à 10 fois la CMI en taux résiduel en cas d'administration discontinuée (à doser avant la 6^e dose).

Aminosides

Généralement sans dosage si la durée prévisible de traitement est de 3 jours ou moins. Si un dosage est demandé :

- dosage du pic plasmatique ($C^{\circ}max$) évaluant l'efficacité :
 - conseillé après la 1^{re} injection dans les situations sévères en réanimation,
 - réalisé 30' après la fin de l'administration d'une perfusion de 30',
 - l'objectif est d'obtenir un taux ≥ 10 fois la CMI lorsqu'un germe est isolé ;
- dosage de la concentration résiduelle ($C^{\circ}min$) prédictive de la toxicité rénale :
 - uniquement si la durée de traitement est > 5 jours ou en cas d'insuffisance rénale,
 - réalisé juste avant l'injection suivante,
 - à répéter 2 fois par semaine,
 - toujours associé à une surveillance de la fonction rénale.

Après administration d'une dose unique journalière :

- $Cmax$ cible au pic (en l'absence de CMI)* mg/L ;
 - $Cmin$ cible en résiduel mg/L.
- Gentamycine, tobramycine, nétilmicine : 30 à 40, < 0,5.
Amikacine : 60 à 80, < 2,5.
*Si la CMI est déterminée, la valeur cible est au moins 10 fois la CMI.

Voie orale

Pour les patients ambulatoires, la voie orale est la norme. Pour ceux qui sont hospitalisés, elle doit être privilégiée chaque fois que possible en raison des risques liés aux injections (douleur, infection nosocomiale...) et dans le but de raccourcir les durées d'hospitalisation. Elle doit être utilisée d'emblée en l'absence de signe clinique de gravité ou secondairement en relais d'une antibiothérapie initiale parentérale, dès que le contrôle de l'infection est obtenu (généralement à 48–72 h devant l'amélioration nette des symptômes cliniques et le cas échéant du syndrome inflammatoire) et en l'absence de trouble digestif gênant la prise de médicaments ou l'absorption.

Les antibiotiques disponibles par voie orale et ayant une bioéquivalence IV/per os, sont les suivants : fluoroquinolones, métronidazole, tétracyclines, cotrimoxazole, linezolid, antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole) et à un moindre degré l'amoxicilline. Pour cette dernière molécule, les doses maximales compatibles avec une administration orale ne sont généralement pas suffisantes pour traiter une méningite ou une endocardite, sauf exception, après avis d'un infectiologue.

Allergie aux pénicillines [15]

Les pénicillines, notamment l'amoxicilline (et l'association amoxicilline-acide clavulanique) sont les antibiotiques le plus souvent prescrits en pédiatrie. La notion d'allergie à la pénicilline, bien que très souvent rapportée chez l'enfant, ne conduit que très rarement à l'authentification d'une allergie vraie, mais par contre constitue une véritable perte de chance pour les patients. Le fait d'être « étiqueté » allergique à un antibiotique de la famille des pénicillines est associé non seulement à une éviction de l'antibiotique en question, mais fréquemment à une éviction large (autres pénicillines, céphalosporines voire carbapénèmes). Les symptômes classés à « bas risque » doivent clairement faire reconsidérer ce diagnostic : il s'agit d'éruption urticaire ou non, de prurit, diarrhées, vomissements, rhinorrhée, nausées, toux, céphalées, vertiges, antécédents familiaux d'allergie à la pénicilline. Pour les manifestations à haut risque d'allergie (choc anaphylactique, œdème facial, œdème de Quincke, œdème labial, œdème des voies aériennes, gêne respiratoire, *wheezing*, lésions phlycténulaires ou bulleuses, symptômes systémiques), le diagnostic doit être confirmé ou le plus souvent infirmé par un allergologue.

Les β -lactamines sont composées d'un noyau β -lactame, dont la structure est conservée parmi les différentes β -lactamines, et de chaînes latérales, variables d'une molécule à une autre. Les supports principaux des réactions allergiques sont le plus souvent et de loin, les chaînes latérales. Les allergies croisées, quand elles sont présentes, ne sont donc à envisager qu'entre certains antibiotiques dont les chaînes latérales sont identiques ou présentent de fortes similarités. Or les chaînes latérales des pénicillines notamment de l'amoxicilline (la molécule la plus prescrite et de loin) diffèrent des principales céphalosporines de troisième génération (C3G) : céfotaxime, ceftriaxone, cefpodoxime, céfixime, mais présentent des similarités avec celles de

certaines céphalosporines de 1^{re} (C1G), à l'exclusion de la céfalotine et de 2^e génération (C2G) à l'exclusion du céfuroxime. En cas d'allergie vraie, le risque de réaction croisée concerne les C1G (sauf la céfalotine molécule la plus utilisée par voie IV en antibioprophylaxie chirurgicale et en curatif pour les infections à *S. aureus* *meti-S*) et les C2G (sauf le céfuroxime) qui possèdent des similarités dans leurs chaînes latérales, et non les C3G, qui peuvent donc être prescrites. Dans les rares cas d'allergie avérée ou de forte suspicion d'allergie aux pénicillines, ces céphalosporines représentent la meilleure alternative en termes d'efficacité et de sécurité (céfotaxime, ceftriaxone, cefpodoxime, céfixime, céfuroxime, céfalotine). Ce sont elles qui sont le plus souvent indiquées en fonction du tableau clinique et du ou des bactéries ciblées.

Pénuries d'antibiotiques [16]

Les chaînes de fabrication des médicaments, en particulier des antibiotiques, sont complexes et internationalisées afin de réduire les coûts de production et l'impact écologique. Ainsi, la plupart des ingrédients actifs sont fabriqués en Chine et/ou modifiés en Inde.

Ces dernières années, des ruptures de stock prolongées de nombreux antibiotiques (pénicilline M IV, fosfomycine IV, céfépime, pipéracilline-tazobactam IV, amoxicilline IV, ceftolozane-tazobactam, formule pédiatrique IV d'amoxicilline-acide clavulanique, aztréonam...) ont été observées. Pour chaque pénurie, un traitement alternatif a été trouvé. Heureusement, les volumes de prescription de ces antibiotiques, du fait de leurs cibles thérapeutiques relativement faibles, étaient suffisamment modestes pour qu'un « effet domino » ne soit pas observé. Il n'en va pas de même pour les difficultés d'approvisionnement, voire les pénuries d'amoxicilline et d'amoxicilline-acide clavulanique. Un fort effet domino est à craindre pour la quasi-totalité des antibiotiques de seconde ligne. Différents scénarios sont donc possibles.

Si le déficit ne dépasse pas 40 à 50 %, l'application stricte des recommandations devrait suffire car près de 40 % des traitements antibiotiques pédiatriques en France sont prescrits pour des infections présumées virales (bronchite, rhinite, bronchiolite, fièvre sans origine, etc.) et pourraient être fortement réduits sans craindre de dommages [17].

Si la pénurie est plus sévère, des changements transitoires dans les recommandations pour les affections les plus courantes qui justifiaient auparavant des antibiotiques seront nécessaires pour continuer à traiter les affections les plus graves, celles pour lesquelles les antibiotiques sont indispensables. Les otites et les amygdalites représentent plus de 80 % des prescriptions recommandées actuellement pour les patients ambulatoires et les changements proposés pourraient être les suivants :

- le raccourcissement de la durée des traitements ;
- l'adoption transitoire de protocoles recommandés dans plusieurs pays d'Europe du Nord, qui prescrivent moins d'antibiotiques, à savoir :
 - pour les otites moyennes aiguës, traiter par des antibiotiques en première intention uniquement les nourrissons de moins de 6 mois et à tout âge, toutes les compliquées. Chez les patients plus âgés atteints d'une

otite moyenne non compliquée, les antibiotiques ne seraient prescrits qu'en deuxième intention si aucune amélioration n'était observée au bout de 36 à 48 heures sous traitement antalgique seul [18],

- pour les angines, ne traiter que les formes les plus sévères, même si le streptocoque du groupe A est en cause [19].

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629–55, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- [2] Centers for disease control and prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 18 July 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
- [3] Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP). Guide de prescription d'antibiotiques en pédiatrie. 17 July 2023. Available from: https://gpip.sfpediatrie.com/sites/sfp-specialites.02.prod.cyim.com/files/documents/arcped_gpip_15_juin_new_couv_bs.0.pdf.
- [4] Haute Autorité de santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. 18 July 2023. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi.2021.07.15.v2.pdf.
- [5] Infectious diseases society of America. IDSA 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. 18 July 2023. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.
- [6] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28(4):521–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
- [7] Cohen R. Approaches to reduce antibiotic resistance in the community. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(10):977–80, <http://dx.doi.org/10.1097/O1.inf.0000239271.10784.1e>.
- [8] World health organization. 2021 AWaRe classification. 17 July 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.
- [9] Société de pathologie infectieuse de langue française. Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral et en établissements de santé. 17 July 2023. Available from: <https://www.infectiologie.com/fr/actualites/antibiotiques-critiques-disponibles-en-france-n.html>.
- [10] Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. 17 July 2023. Available from: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>.
- [11] Haute Autorité de santé. Choix et durée de l'antibiothérapie: otite moyenne aiguë purulente de l'enfant. 17 July 2023. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722749/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-enfant.
- [12] European medicines agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 17 July 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf.
- [13] Centers for disease control and prevention. Research on doxycycline and tooth staining. 17 July 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/rmsf/doxycycline/index.html>.
- [14] Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(6):CD003038, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003038.pub2>.
- [15] Ouldali N, Rybak A, Cohen R. Allergy to penicillin in children: what reality and when to give up amoxicillin? *Rev Prat* 2018;68(4):355–8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30869377>.
- [16] Gauzit R, Castan B, Bonnet E, et al. Anti-infectious treatment duration: the SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now* 2021;51:114–39.
- [17] Trinh NTH, Cohen R, Lemaitre M, Chahwakilian P, Coulthard G, Bruckner TA, et al. Community antibiotic prescribing for children in France from 2015 to 2017: a cross-sectional national study. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(8):2344–52, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa162>.
- [18] Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open* 2020;10(5):e035343, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035343>.
- [19] Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr* 2014;173(10):1275–83, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-014-2395-2>.

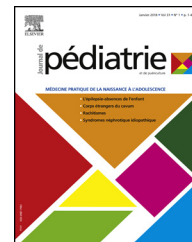


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Définitions et implications des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques des antibiotiques en pratique clinique pédiatrique[☆]



Definitions and implications of the pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters of antibiotics in pediatric clinical practice

R. Cohen^{a,b,c,*,d}, M. Tauzin^{d,e}, A. Rybak^{c,d,f,g},
N. Ouldali^{d,h,i}, E. Grimprel^{d,j}

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, Créteil, France

^b Centre de recherche clinique (CRC), centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Service de réanimation néonatale, CHI de Créteil, Créteil, France

^f Université de la Sorbonne, Paris, France

^g Département des urgences, hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

^h Pédiatrie générale, maladies infectieuses pédiatriques et médecine, hôpital Robert-Debré, Paris, France

ⁱ IAME UMR 1137, université Paris Cité, Paris, France

^j Pédiatrie générale, Armand-Trousseau Hospital, Paris, France

MOTS CLÉS

Pharmacocinétique ;
Pharmacodynamie ;
Antibiotiques ;
Enfant

Résumé Depuis près d'un demi-siècle, de nombreuses études ont démontré la valeur des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) sériques pour prédire l'éradication bactérienne ou le succès thérapeutique, d'abord dans différents modèles animaux, puis chez l'homme. Ces paramètres sont désormais la pierre angulaire du développement des antibiotiques, de la détermination de la posologie et de l'intervalle d'administration, ainsi que pour l'établissement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) dites « critiques » permettant de classer les souches dans la zone sensible ou résistante à un antibiotique donné. Les

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104781>.

[☆] Cohen R, Tauzin M, Rybak A, Ouldali N, Grimprel E. Definitions and implications of the pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters of antibiotics in pediatric clinical practice. *Infect Dis Now*. 2023;53(8S):104781.

* Auteur correspondant.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.02.002>

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

premières études qui ont conduit à la détermination de paramètres PK/PD prédictifs ont utilisé des modèles animaux dans lesquels les CMI des antibiotiques contre la souche infectante étaient connues, ainsi que les concentrations sériques à différents moments après l'administration. Dans tous ces modèles, la forme libre de l'antibiotique, qui correspond le plus souvent à la forme active, semblait mieux corrélée à l'efficacité que la concentration totale. Depuis, les données fournies par ces modèles animaux ont été confirmées dans diverses infections rencontrées en pratique clinique : infections respiratoires hautes et basses, bactériémies, infections de la peau et des tissus mous, infections intra-abdominales, infections osseuses et articulaires acquises dans la communauté. Pour d'autres infections (osseuses ou des voies urinaires supérieures), sans avoir obtenu le même niveau de preuve, il semble indispensable de prendre en compte les paramètres PK/PD sériques. Dans le cas d'infections de tissus dans lesquels les antibiotiques diffusent mal (liquide céphalorachidien, œil...) et pour les infections de prothèses, les paramètres PK/PD locaux sont les plus prédictifs. Le choix des antibiotiques, ainsi que les doses journalières et la fréquence d'administration sont largement influencés par les paramètres PK/PD. Ils doivent être particulièrement bien connus des infectiologues et des pédiatres travaillant dans les services de soins intensifs pour une prise en charge optimale des patients infectés par des souches bactériennes moins sensibles ou présentant des caractéristiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments (mucoviscidose, drépanocytose, insuffisance rénale, infections sévères, etc.). En effet, pour ces patients, en particulier lorsque l'infection concerne des souches résistantes aux antibiotiques, la prescription ne peut pas être uniquement basée sur la médecine factuelle en raison de la relative rareté de ces situations. Par ailleurs, la prescription doit tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules administrées.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Antibiotic therapy;
Principles;
Children

Summary Knowledge of infectious diseases and their treatments is constantly evolving. New infectious agents are regularly discovered, mainly due to improvement of identification techniques, especially the development of molecular biology and mass spectrometry. While changes in the epidemiology of infectious diseases are not always predictable or readily understood, several factors regularly enter into consideration, such as not only the natural history of diseases, the impact of vaccinations, but also the excessive and irrational use of antibiotics. Antibiotic resistance is now recognized as one of the major challenges for humanity, especially since few new molecules have been put on the market in recent years. These molecules are reserved for serious infections caused by bacteria resistant to other antibiotics and should only be prescribed by infectious diseases specialists trained in their use. Rationalization of antibiotic therapy is therefore one of the keys to reducing antibiotic resistance and the spread of resistant bacteria. In this guide, for each clinical situation, the bacterial target(s) of antibiotic treatment, the preferred antibiotic choice, and the therapeutic alternatives will be specified. Comments on the diagnosis and treatment of the infection will be added if necessary.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Depuis près d'un demi-siècle, de nombreuses études ont démontré la valeur des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) sériques pour prédire l'éradication bactérienne ou le succès thérapeutique, en premier lieu dans différents modèles animaux puis en clinique [1,2]. Désormais, ces paramètres sont la pierre angulaire du développement préclinique des antibiotiques pour la détermination des doses et du rythme d'administration ainsi que l'établissement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) dites « critiques »

permettant de classer les souches dans la zone sensible ou résistante pour un antibiotique donné [3,4]. Les travaux qui ont abouti à la détermination des paramètres PK/PD prédictifs d'efficacité ont utilisé des modèles animaux pour lesquels les CMI des antibiotiques vis-à-vis de la souche bactérienne infectante étaient connues, de même que les concentrations sériques à différents temps après l'administration. Dans tous ces modèles, la forme libre de l'antibiotique, qui correspond le plus souvent à la forme active, est apparue la mieux corrélée avec l'efficacité que la concentration totale. Depuis, les données fournies par ces modèles animaux ont été confirmées dans différentes

infections rencontrées en clinique : infections respiratoires hautes et basses, bactériémies, infections de la peau et des parties molles, infections intra-abdominales. Pour d'autres infections (osseuses ou urinaires hautes), sans avoir obtenu le même niveau de preuve, il paraît essentiel de prendre en compte les paramètres PK/PD sériques. Lors d'infections de tissus dans lesquels les antibiotiques diffusent mal (liquide céphalorachidien, œil), les paramètres PK/PD locaux sont les plus prédictifs. En France, le choix des antibiotiques dans les recommandations a été orienté par ces paramètres PK/PD. Ils doivent être particulièrement bien connus des infectiologues et des réanimateurs pédiatriques pour une prise en charge optimale de patients infectés par des bactéries résistantes, des patients fragiles ou des patients qui ont des caractéristiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments (mucoviscidose, drépanocytose, insuffisance rénale, infections sévères, etc.). En effet, pour ces patients, en particulier ceux infectés par de souches résistantes, compte tenu de la rareté relative de ces situations, la prescription ne peut s'appuyer uniquement sur une médecine fondée sur les preuves et doit prendre en compte les caractéristiques PK/PD des molécules administrées.

Outre assurer une efficacité optimale, l'utilisation des paramètres PK/PD permet aussi d'identifier les concentrations d'antibiotiques prévenant la multiplication des sous-populations bactériennes résistantes, et ainsi guider le clinicien pour maintenir des concentrations sériques suffisantes pour prévenir ce risque (concentrations ≥ 4 à 7 fois la CMI) [5,6]. Ces objectifs PK/PD sont supérieurs à ceux qui sont classiquement associés à l'efficacité clinique ou à l'éradication bactérienne. Ceci est bien démontré pour les quinolones et paraît plus marqué pour certaines espèces bactériennes comme *Pseudomonas aeruginosa*, et certaines Enterobacterales (*Serratia* spp., *Enterobacter* spp....).

Définition des principaux paramètres PK/PD sériques prédictifs d'efficacité

La Fig. 1 donne la définition des principaux paramètres PK/PD sériques prédictifs d'efficacité des antibiotiques. Il s'agit du rapport entre la concentration sérique maximale

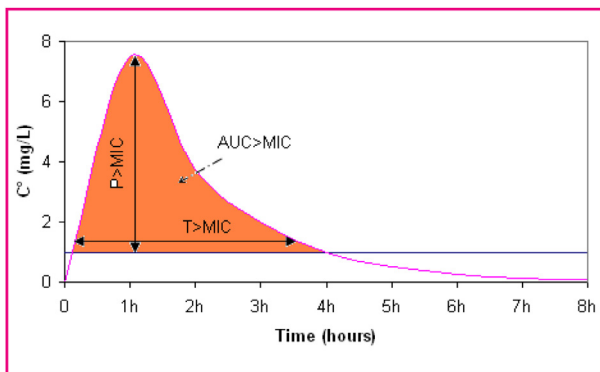


Figure 1. Définitions des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques. C : concentration ; P : peak ; MIC : minimum inhibitory concentration ; AUC : area under the curve ; T : time.

et la CMI vis-à-vis de la souche bactérienne ciblée (Pic/CMI), du pourcentage de temps sur le nyctémère pendant lequel la concentration sérique reste au-dessus de la CMI (T>CMI) et de l'aire sous la courbe de la concentration sérique de l'antibiotique au cours du temps au-dessus de la CMI (ASC/CMI). Les différences entre les paramètres prédictifs pour les diverses familles d'antibiotiques s'expliquent d'abord par le type de bactéricidie obtenue (selon qu'elle est dépendante de la concentration de l'antibiotique ou de son temps d'action), mais aussi par la présence et la durée d'un éventuel effet antibactérien persistant (effet post-antibiotique notamment). Il faut cependant souligner que, pour les antibiotiques les plus anciens, les données PK/PD sont insuffisantes. En effet, ces molécules ont été mises sur le marché avant même que l'importance de ces paramètres PK/PD ne soit connue [7].

Études pédiatriques

La plupart des médicaments – y compris les antibiotiques – ont été développés chez et pour les adultes, avec par la suite une extrapolation des schémas posologiques aux enfants en dose/kg ou dose/surface corporelle. Les essais d'antibiotiques pédiatriques démontrant l'efficacité en vie réelle sont rarement réalisés en raison de considérations éthiques, pratiques et économiques. Par conséquent, les différences en matière de pharmacocinétique et de sécurité sont les principaux objectifs des études pédiatriques. Pour la pharmacocinétique, l'objectif est d'obtenir des concentrations similaires (pic et aire sous la courbe) à celles de l'adulte aux posologies retenues dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour obtenir ce résultat, les doses nécessaires chez le nourrisson et l'enfant sont généralement supérieures (en mg/kg) à celles de l'adulte [8]. Ceci est lié en grande partie à la qualité des fonctions rénales et hépatiques. La situation est encore différente chez les nouveau-nés a fortiori prématurés qui associent à la fois une augmentation de l'espace de dilution des médicaments et une immaturité glomérulaire : les doses unitaires sont souvent augmentées, mais l'espacement entre les doses doit aussi être plus large. Enfin, les enfants présentent des particularités de développement et de maturation, qui peuvent contribuer à une grande variabilité pharmacocinétique (PK). Ces altérations PK sont encore renforcées par des facteurs non maturationnels liés à la maladie : gravité de la maladie, état inflammatoire, augmentation de la clairance rénale par hyperfiltration glomérulaire, séjours en réanimation pouvant conduire à une sous-exposition potentielle. Chez ces patients, l'intégration de dosages d'antibiotique peut être utile en clinique pour optimiser les posologies et le rythme d'administration [9].

Paramètres PK/PD prédictifs des différentes familles d'antibiotiques

Le Tableau 1 montre, pour différentes familles d'antibiotiques, les principaux paramètres prédictifs d'efficacité. Si dans les modèles animaux qui ont contribué à la détermination des paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité, la CMI de l'antibiotique utilisé pour la bactérie

Tableau 1 Critères PK/PD prédictifs d'efficacité pour les différentes familles d'antibiotiques.

Famille d'antibiotiques	Type d'activité bactéricide	Effet post-antibiotique	Principal critère PK/PD prédictif d'efficacité	Dosage à demander en pratique clinique pour évaluer l'efficacité
β-lactamines	Temps-dépendant	BGN : non BGP : oui (courte durée)	T>CMI 40 % pour les infections courantes 100 % pour les septicémies, infections réanimatoires et les méningites (LCR)	Exceptionnellement nécessaire Uniquement infections graves (réanimation) ou bactéries pour lesquelles les CMI sont élevées
Macrolides et apparentés	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI T>CMI 40 % infections courantes	Exceptionnellement nécessaire
Aminosides	Concentration-dépendant	Oui	Pic/CMI > 8–10	Rarement nécessaire sauf patient en réanimation Dosage au pic dès la première dose (objectif : taux > 10 fois la CMI de la bactérie responsable ou à défaut de la CMI critique) Dosage des concentrations résiduelles sert à évaluer la toxicité (traitements prolongés ou insuffisance rénale)
Glycopeptides	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI	Dosage de la concentration résiduelle (ou au plateau si administration continue) utile dès qu'une bactérie est isolée (taux efficace = au moins 10 fois la CMI)
Quinolones	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Exceptionnellement nécessaire
Imidazolés	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Exceptionnellement nécessaire
Cotrimoxazole	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI T>CMI	Exceptionnellement nécessaire
Linezolid	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI	Exceptionnellement nécessaire
Colimycine	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Dosage toujours utile de même que la détermination des CMI de la bactérie responsable
Daptomycine	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Dosage toujours utile de même que la détermination des CMI de la bactérie responsable

infectante et l'inoculum sont connus, il n'en est pas de même en clinique où le plus souvent les CMI ne sont pas connues, ni l'inoculum. C'est pour ces raisons et du fait des variations pharmacocinétiques particulièrement importantes chez l'enfant qu'il est nécessaire de prendre des marges de sécurité.

Si les paramètres PK/PD prédictifs dépendent essentiellement de la famille à laquelle appartient l'antibiotique, d'autres facteurs jouent un rôle : état immunitaire du patient (existence ou non d'une neutropénie notamment), gravité de l'infection (patients en réanimation notamment), son site et aussi la bactérie responsable [1,2,5]. Pour

les infections graves ou les infections survenant chez des immunodéprimés, le traitement doit viser à obtenir des paramètres PK/PD plus élevés, car on ne peut compter sur les défenses immunitaires pour contribuer à la guérison, et la pharmacocinétique, dans ces situations, est souvent différente, le plus souvent dans le sens d'un raccourcissement de la demi-vie et d'une augmentation du volume de distribution. Ces deux derniers facteurs exposent à une sous-exposition (quels que soient les objectifs PK/PD recherchés) et ont donc tendance à diminuer l'efficacité des antibiotiques : pour ces patients, les doses unitaires d'antibiotiques sont souvent plus élevées, le délai entre les doses diminué et/ou le temps de perfusion augmenté (voire perfusion continue) pour optimiser l'exposition.

Les paramètres PK/PD recherchés doivent également influencer le moment où un dosage d'antibiotique (s'il est utile ou nécessaire) doit être demandé afin de prédire son efficacité [1,2,7].

Quelques exemples pratiques

Si l'on prend en compte les CMI 50 (ou modales) des souches sensibles (pour les souches résistantes ou intermédiaires, par définition, les paramètres PK/PD prédictifs ne sont jamais atteints), les formes libres des antibiotiques et la pharmacocinétique moyenne des antibiotiques, plusieurs faits apparaissent :

- alors que par voie IV les pénicillines M obtiennent des paramètres PK/PD excellents, le T>CMI des pénicillines M par voie orale est toujours inférieur à 20 % pour *Staphylococcus aureus*, expliquant pourquoi ces antibiotiques ne sont plus recommandés pour le traitement des infections à Gram positif, même sensible. Cela n'est pas étonnant car les concentrations sériques sont 50 à 100 fois inférieures par voie orale comparativement à la forme IV ;
- il en va de même pour le céfuroxime IV et le céfuroxime-axétil per os ;
- sur les souches de *Escherichia coli* sensibles à l'amoxicilline, cette molécule même à forte dose ne dépasse pas 20 % du temps au-dessus de la CMI ;
- la principale famille d'antibiotiques utilisée en thérapeutique humaine est les β -lactamines, pour lesquelles le paramètre d'efficacité le plus prédictif d'efficacité est un temps/CMI prolongé. Pour allonger ce temps, augmenter les doses a peu d'intérêt, en revanche, allonger le temps d'administration des molécules ou les proposer en administration continue ont du sens. L'administration en continue se heurte souvent, outre les difficultés pratiques éventuelles, au fait que nombre de ces molécules ne sont pas stables dans les solutés de perfusion. Allonger le temps d'administration de l'antibiotique de 30' à 3 heures a été proposé pour le méropénème et le céfiderocol par exemple ;
- outre les éventuelles difficultés pratiques, l'administration continue se heurte souvent au fait que nombre de ces molécules ne sont pas stables dans les solutions de perfusion. Les cliniciens peuvent s'appuyer sur des lignes directrices concernant les doses maximales optimales d'antibiotiques [10].

Passage de la voie intraveineuse (IV) à la voie orale

Certains antibiotiques atteignent des concentrations sériques comparables lorsqu'ils sont administrés par voie orale ou par voie IV (quinolones, clindamycine, linézolide). Le passage de la forme IV à la forme orale ne pose alors aucun problème de délai. D'autres au contraire, comme les pénicillines M, ont des concentrations 20 à 50 fois inférieures par voie orale. L'administration par voie orale ne permet donc plus dans ce cas, d'atteindre les objectifs PK-PD prédictifs d'une efficacité clinique, et y avoir recours correspond ici à un arrêt déguisé de traitement après une administration parentérale le plus souvent suffisamment prolongée. D'autres enfin, comme l'association amoxicilline-acide clavulanique ou certaines céphalosporines orales de première génération, sans obtenir des concentrations par voie orale correspondantes à l'administration par voie IV, arrivent à obtenir des performances PK/PD intéressantes autorisant pour certaines situations infectieuses contrôlées, un passage à la voie orale pour terminer le traitement.

Conclusion

Les progrès dans la connaissance des mécanismes d'action des antibiotiques ont permis de déterminer des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) prédictifs de l'efficacité de ces traitements. Ces paramètres contribuent largement à la détermination des doses unitaires, des rythmes d'administration et du moment optimal du passage de l'administration parentérale à la voie orale. Les paramètres PK/PD doivent être pris en compte dans le choix d'une antibiothérapie, notamment chez les patients infectés par des bactéries résistantes et chez les patients ayant des caractéristiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique des antibiotiques.

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1–10, <http://dx.doi.org/10.1086/516284> [quiz 1–2].
- [2] Craig WA. Editorial commentary: are blood concentrations enough for establishing pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships? *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1084–5, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu055>.
- [3] Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Canton R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach.

- Clin Microbiol Infect 2012;18(3):E37–45, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x>.
- [4] Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SM, Craig WA, Ferraro MJ, Jones RN, et al. Background and rationale for revised clinical and laboratory standards institute interpretive criteria (Breakpoints) for Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: I. Cephalosporins and aztreonam. Clin Infect Dis 2013;56(9):1301–9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit017>.
- [5] Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. Clin Infect Dis 2007;45(Suppl. 1):S89–95, <http://dx.doi.org/10.1086/518137>.
- [6] Tauzin M, Ouldali N, Bechet S, Caeymaex L, Cohen R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of cephalosporin use in children. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2019;15(11):869–80, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2019.1678585>.
- [7] Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. Clin Microbiol Infect 2015;21(10):881–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.007>.
- [8] Haseeb A, Faidah HS, Alghamdi S, Alotaibi AF, Elrgal ME, Mahrous AJ, et al. Dose optimization of beta-lactams antibiotics in pediatrics and adults: a systematic review. Front Pharmacol 2022;13:964005, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.964005>.
- [9] Gijssen M, Vlasselaers D, Spriet I, Allegaert K. Pharmacokinetics of antibiotics in pediatric intensive care: fostering variability to attain precision medicine. Antibiotics (Basel) 2021;10(10):1182, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10101182>.
- [10] Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: how to avoid playing God. Med Mal Infect 2016;46(5):242–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.01.010>.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Antibiothérapie des infections oto-rhino-laryngologiques[☆]

Antimicrobial treatment of ENT Infections

R. Cohen^{a,b,c,d,*}, F. Madhi^{a,d,e}, F. Thollot^{d,f},
I. Hau^{a,d,e}, F. Vie le Sage^{d,f}, C. Lemaître^{d,f},
C. Magendie^f, A. Werner^{d,f}, N. Gelbert^{d,f},
J.F. Cohen^{g,h,i}, V. Couloigner^{g,j,k}

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, Créteil, France

^b Centre de recherche clinique (CRC), centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c ACTIV, Association clinique et thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, Créteil, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Service de pédiatrie centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^f Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA), Talence, France

^g Service d'ORL pédiatrique - hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, université Paris Descartes, France

^h Hôpital, AP-HP, université Paris Cité, Paris, France

ⁱ Inserm UMR1153 (CRESS), université Paris Cité, Paris, France

^j Société française d'ORL, Paris, France

^k Commission d'éducation de la Société européenne d'oto-rhino-laryngologie pédiatrique, Paris, France

MOTS CLÉS

Otite moyenne
aiguë ;
Sinusites ;
Angine ;
Pharyngite

Résumé Les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) sont les plus fréquentes des infections de l'enfant et les premières causes de prescriptions d'antibiotiques. Dans l'immense majorité des cas, ces infections sont dues à des virus et même quand elles sont d'origine bactérienne, elles guérissent spontanément le plus souvent : le premier message à retenir est l'abstention de prescription d'antibiotique dans de très nombreuses situations d'infections des voies aériennes supérieures : rhinopharyngites, angines érythémateuses ou érythématopultacées non streptococciques, laryngites, otites congestives, otites séreuses. La décision de traitement antibiotique des angines repose essentiellement sur la positivité des tests de

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104785>.

[☆] Version française de l'article « Cohen R, Madhi F, Thollot F, et al. Antimicrobial treatment of ENT infections. Infect Dis Now. 2023;53(8S):104785 ». Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant. ACTIV, Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne, 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.02.004>

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

diagnostic rapide du streptocoque du groupe A (SGA). Concernant les otites, seules les otites moyennes aiguës purulentes (OMAP) survenant chez les enfants de moins de 2 ans et les formes d'OMAP compliquées ou les plus symptomatiques chez les enfants plus grands doivent être traitées par antibiotiques. L'amoxicilline est le traitement de première intention dans l'immense majorité des cas. Les infections ORL graves (mastoidites, épiglottites, abcès rétro- et parapharyngés, ethmoïdites) sont des urgences thérapeutiques justifiant une hospitalisation et une antibiothérapie intraveineuse initiale.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Otitis media;
Sinusitis;
Tonsillopharyngitis

Summary Ear, nose and throat (ENT) or upper respiratory tract infections (URTI) are the most common infections in children and the leading causes of antibiotic prescriptions. In most cases, these infections are due to (or are triggered by) viruses and even when bacterial species are implicated, recovery is usually spontaneous. The first imperative is to refrain from prescribing antibiotics in a large number of URITs: common cold, most cases of sore throat, laryngitis, congestive otitis, and otitis media with effusion. On the contrary, a decision to treat sore throats with antibiotics is based primarily on the positivity of the Group A Streptococcus (GAS) rapid antigen diagnostic tests. For ear infections, only (a) purulent acute otitis media in children under 2 years of age and (b) complicated or symptomatic forms of purulent acute otitis media (PAOM) in older children should be treated with antibiotics. Amoxicillin is the first-line treatment in the most cases of ambulatory ENT justifying antibiotics. Severe ENT infections (mastoiditis, epiglottitis, retro- and parapharyngeal abscesses, ethmoiditis) are therapeutic emergencies necessitating hospitalization and initial intravenous antibiotic therapy.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les infections ORL sont les plus fréquentes des infections de l'enfant et les premières causes de prescriptions d'antibiotiques [1,2]. L'immense majorité de ces infections est d'origine virale. La plupart des infections ORL d'origine bactérienne évoluent aussi le plus souvent vers la guérison spontanée [3–5]. Ces deux faits expliquent que les antibiotiques sont le plus souvent inutiles excepté pour les formes les plus graves qu'il faut diagnostiquer précocement. Le premier point à retenir des recommandations du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP-SFP), de la Société française de pédiatrie (SFP) et de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) repris dans les fiches de la Haute Autorité de Santé en 2021, est le renforcement des messages de non-prescription d'antibiotique dans de très nombreuses situations : rhinopharyngites, angines non streptococciques, laryngites, otites congestives, otites séreuses [6,7]. Le second est d'éviter, dans la mesure où un autre antibiotique est disponible, les antibiotiques critiques que sont : les céphalosporines de 2^e et 3^e génération (les plus inducteurs d'entérobacterales productrices de β -lactamases à spectre étendu), l'association amoxicilline–acide clavulanique (dont le spectre « anaérobie » est inutilement large) et parmi les macrolides, l'azithromycine (demi-vie longue induisant une imprégnation antibiotique trop prolongée) [8,9]. La décision de traitement par antibiotiques des angines repose sur l'utilisation des tests de diagnostic rapide (TDR) du streptocoque du groupe A : un TDR positif justifie en France la prescription d'antibiotique, un TDR négatif impliquant le plus souvent la non-prescription [6,7]. Concer-

nant les otites, seules les otites moyennes aiguës purulentes (OMAP) survenant chez les enfants de moins de 2 ans et les formes les plus symptomatiques ou compliquées chez les plus grands doivent être traitées par antibiotique [6,7].

La diminution pendant des années de la résistance aux antibiotiques pour les deux espèces bactériennes le plus souvent impliquées (*S. pneumoniae* et *H. influenzae*) explique que les choix antibiotiques ont pu être restreints ces dernières années et que l'amoxicilline constitue désormais le traitement de première intention dans l'immense majorité des cas [6–8]. Cependant, il n'est pas exclu que ces tendances favorables puissent s'inverser dans les années à venir [10,11]. Les choix thérapeutiques proposés dans cet article respectent les recommandations des sociétés savantes françaises du GPIP-SFP-SPILF qui ont été reprises par la HAS en 2021 [6,7].

Concernant les adénites cervicales, dans ce guide et dans les recommandations françaises, il est conseillé de faire un TDR-SGA, même si l'aspect de la gorge n'est pas évocateur d'une angine à SGA. En effet, même dans les infections extra-pharyngées incluant les adénites, ces TDR ont montré une excellente sensibilité et spécificité et permettent, lorsqu'une antibiothérapie est envisagée, de prescrire une molécule à spectre moins large ciblant uniquement le SGA [12–14]. De même dans les otorrhées de l'enfant le SGA est la deuxième espèce bactérienne isolée et les TDR permettent de le détecter et de prescrire une antibiothérapie mieux ciblée [12,13]. La pandémie de COVID-19 et les interventions non pharmaceutiques (INP)

Tableau 1 Antibiothérapie des infections ORL et stomatologiques ambulatoires.

Situations cliniques <i>Cible bactériologique</i>	Antibiotiques Préférentiels (Traitement initial)	Alternatives En cas d'allergie	Commentaires
Rhinopharyngite	Pas d'antibiotique		Infection virale Pas d'efficacité démontrée des antibiotiques
Otite congestive	Pas d'antibiotique		Infection virale Pas d'efficacité démontrée des antibiotiques
Otite séreuse	Pas d'antibiotique		Pas d'efficacité démontrée des antibiotiques à moyen et à long terme
Otite moyenne aiguë purulente <i>Cibles essentielles du traitement</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Amoxicilline (PO) 80 à 100 mg/kg/j en 2 prises par jour (maximum 3 g/j) Durée de traitement – 10 j < 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j > 2 ans	Cefpodoxime (PO) 8 mg/kg/j en 2 prises (maximum 400 mg/jour) Durée de traitement – 10 j < 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j > 2 ans	Les OMA purulentes dûment diagnostiquées doivent être traitées par antibiotiques jusqu'à l'âge de 2 ans À partir de 2 ans, seules les formes les plus sévères (fièvre élevée, otalgie intense) ou compliquées (otorrhée, otites récidivantes...) doivent être traitées d'emblée par antibiotiques. Pour les autres, une attitude attentiste est préconisée. Les antibiotiques étant indiqués en cas de persistance des symptômes au-delà de 48 heures) Réserver la ceftriaxone aux exceptionnelles situations d'intolérance digestive ou de forte suspicion de pneumocoque résistant
<i>Autres bactéries</i> - <i>M. catarrhalis</i> - <i>S. pyogenes</i>			
Syndrome otite ± conjonctivite <i>Cible essentielle du traitement</i> <i>H. influenzae</i>	Amoxicilline (PO) 80 à 100 mg/kg/j en 2 prises/j (maximum 3 gr) ou Amox-ac. clav (PO) 80 mg/kg/j en 2 prises (maximum 3 g/j) Durée de traitement – 10 j < 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j > 2 ans	Cefpodoxime (PO) 8 mg/kg/j en 2 prises (max 400 mg/jour) Durée de traitement – 10 j < 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j > 2 ans	La baisse de la résistance à l'amoxicilline par production de β-lactamases d' <i>H. influenzae</i> depuis quelques années, autorise à ne prescrire que de l'amoxicilline même pour le syndrome otite-conjonctivite Réserver la ceftriaxone aux exceptionnelles situations d'intolérance digestive ou de forte suspicion de pneumocoque résistant

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques <i>Cible bactériologique</i>	Antibiotiques Préférentiels (Traitement initial)	Alternatives En cas d'allergie	Commentaires
Otite avec otorrhée <i>H. influenzae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i>	TDR ± Amoxicilline (PO) 50 mg/kg/j en 2 prises/j (maximum 2 gr) Durée de traitement 6 j TDR– Amoxicilline (PO) 80 à 100 mg/kg/j en 2 prises/j (maximum 3 gr) ou Amox-ac. clav (PO) 80 mg/kg/j en 2 prises (maximum 3 g/j) durée de traitement 10 j quel que soit l'âge		Avant 3 ans l'espèce bactérienne la plus fréquente est <i>H. influenzae</i> . C'est aussi <i>H. influenzae</i> qui est le plus souvent impliquée dans les otorrhées récidivantes [13] Après 3 ans, le SGA est la première espèce retrouvée [13] Après l'assouplissement des mesures d'hygiène imposées par la pandémie de COVID-19, le rôle du SGA s'est accru, y compris chez les enfants de moins de 3 ans [17]. En outre, les CMI très basses de l'amoxicilline pour le SGA permettent d'administrer des doses plus faibles que pour <i>H. influenzae</i> La réalisation d'un TDR du SGA permet de guider au mieux le traitement La sensibilité et la spécificité de ces tests dans cette situation avoisinent 100 %. De plus, le SGA est rarement associé à d'autres bactéries dans les otites
Otite moyenne aiguë après échec d'un premier traitement Cibles essentielles du traitement <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Échec après 1 ^{er} tt par : Amoxicilline → Cefpodoxime → Amox-ac.clav →	Seconde intention Amox-ac. clav (PO) 80 mg/kg/j en 2 prises (maximum 3 g/j) ou Cefpodoxime (PO) 8 mg/kg/j en 2 prises (max 400 mg/jour) Amoxicilline (PO) 150 mg/kg en 3 prises (10 j) Ceftriaxone 50 mg/kg/en 1 inj (IVou IM) (3 j) si possible après paracentèse	Définition de l'échec Persistance ou réapparition des signes cliniques pendant le traitement ou à moins de 72 heures de l'arrêt de celui-ci Les échecs de traitement à l'amox sont dus à <i>H. influenzae</i> Les échecs de traitement sont dus au pneumocoque résistant Les 2 bactéries peuvent être impliquées en cas d'échec (très rare) à l'association amox-ac.clv) Une tympanocentèse pour réaliser examen microbiologique avec antibiogramme doit être envisagée

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques <i>Cible bactériologique</i>	Antibiotiques Préférentiels (Traitement initial)	Alternatives En cas d'allergie	Commentaires
Sinusite maxillaire ou frontale <i>Cibles essentielles du traitement</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Autres bactéries</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilline (PO) 80 à 100 mg/kg/j en 2 prises par jour (maximum 3 g/j) Durée de traitement 10 j	Cefpodoxime (PO) 8 mg/kg/j en 2 prises (maximum 400 mg/j) Durée de traitement 10 j	Le traitement est indiqué d'emblée : – dans les sinusites frontales – dans les situations suivantes de sinusite maxillaire : ○ dans la forme dite « aiguë sévère », la plus rare avec fièvre > 39°, céphalées, rhinorrhée purulente évoluant sur une durée > 3 à 4 j ○ ou quelle que soit la forme clinique mais en présence de facteurs de risque : asthme, cardiopathie, drépanocytose – En l'absence de ces facteurs de risque, dans les deux formes les plus fréquentes de sinusite maxillaire (rhinopharyngite se prolongeant au-delà de 10 j sans signe d'amélioration ou s'aggravant secondairement) L'immense majorité des angines est d'origine virale
Angine			
TDR⁵–	Pas d'antibiotique	Cefpodoxime (PO) 8 mg/kg/j en 2 prises (maximum 400 mg/j) Durée de traitement 5 j ou	La seule bactérie pathogène importante pour les patients ambulatoires est le SGA Il n'est plus acceptable de traiter par antibiotiques des patients sans avoir réalisé au préalable un TDR et que celui-ci soit positif
TDR⁵ +	Amoxicilline (PO) 50 mg/kg/j en 2 prises (maximum 2 g/j) Durée de traitement 6 j	Clarithomycine (PO) 30 mg/kg/j en 2 prises Durée de traitement 5 j	
<i>Cible essentielle du traitement</i> <i>Streptococcus pyogenes (SGA)</i>			

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques <i>Cible bactériologique</i>	Antibiotiques Préférentiels (Traitement initial)	Alternatives En cas d'allergie	Commentaires
Amygdalite et pharyngite récidivantes à SGA	Cefalexine 50 mg/kg/j en 2 prises (maximum 2 g/jour) Pendant 10 jours		La pénicilline V, la pénicilline G ou l'amoxicilline ne sont pas le traitement optimal dans ces situations. D'autres traitements alternatifs donnent de meilleurs résultats en termes d'éradication du SGA. Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer ces différences (rôle des biofilms, internalisation dans les cellules, interférences bactériennes, notamment pathogénie indirecte...). Pour les porteurs chroniques et dans l'entourage des infections invasives à SGA, les antibiotiques sont rarement indiqués [20]
Porteurs chroniques de SGA	-----		
Éradication du SGA dans l'entourage d'infections invasives à SGA	Amox-ac.clav 50 mg/kg/j en 2 prises (maximum 2 g/jour) Pendant 10 j ----- Azithromycine 1 prise par jour de 20 mg/kg/j pendant 3 j ----- Amoxicilline 50 mg/kg/j en 2 prises (maximum 2 g/jour) pendant 10 j + Rifampicine 20 mg/kg/j en 2 prises Les 4 derniers jours de traitement à l'amoxicilline		
Adénite	Si TDR + Amoxicilline (PO) 50 mg/kg/j en 2 prises (maximum 2 g/j)	Si TDR + ou - Clarithromycine (PO) 15 mg/kg/j en 2 prises (maximum 500 mg/j) ou Clindamycine (PO) 30 mg/kg/j en 3 prises (après 6 ans) (maximum 1,8 g/j) 10 j	
Cible essentielle du traitement			L'utilisation des tests de diagnostic rapide du SGA est conseillée dans les adénites cervicales si une antibiothérapie est envisagée : s'il est positif il permet de prescrire un antibiotique ciblant uniquement cette espèce bactérienne Si infection sévère et indication d'hospitalisation, prescrire les mêmes antibiotiques que pour les abcès péripharyngés, et si possible après ponction
SGA	Si TDR- : Amox-ac. clav(PO) 80 mg/kg/j en 2 prises (maximum 2 à 3 g/j)		
<i>Staphylococcus aureus méti S (SAMS)</i>	Durée de traitement 10 j		

Tableau 1 (Continued)			
Situations cliniques <i>Cible bactériologique</i>	Antibiotiques Préférentiels (Traitement initial)	Alternatives En cas d'allergie	Commentaires
Abcès dentaire non compliqué <i>Cible essentielle du traitement</i> <i>Streptococcus viridans et anginosus</i> <i>et autres anaérobies</i>	Amoxicilline (PO) 50 mg/kg/j en 2–3 prises/j (maximum 3 g/j) Durée de traitement 6 j	Clarithromycine (PO) 15 mg/kg/j en 2 prises (maximum 1 g/j) Durée de traitement 6 j	
Abcès dentaire compliqué de cellulite Couvrir en plus <i>Bacteroides species</i>	Amox-ac clav (PO) 80 mg/kg en 3 prises (maximum 4 g/j) Durée de traitement 8 à 10 j	Clarithromycine 15 mg/kg/j en 2 prises (maximum 1 g/j) + Métronidazole (PO) 30 mg/kg/j en 2 à 3 prises, (maximum 1500/j) Durée de traitement 8 à 10 j	
<u>Laryngite</u>	Pas d'antibiotique		Infection virale Pas d'efficacité démontrée des antibiotiques Hors période néonatale, la plupart des parotidites sont d'origine virale avec en particulier le virus des oreillons (à plus de 10 ans, l'efficacité du vaccin même après 2 doses ne dépasse pas 85 %), et les entérovirus En faveur d'une parotidite d'origine bactérienne on retiendra du pus à l'orifice du canal de Sténon, un aspect inflammatoire de la parotide (évoquant l'abcédation et des paramètres biologiques inflammatoires (CRP et/ou PCT) élevé) Les récurrences sont fréquentes [21]
Parotidite aiguë d'allure bactérienne (hors nouveau-né) <i>Cible essentielle du traitement</i> <i>Staphylococcus aureus méti S</i> <i>(SAMS)</i> Anaérobies	Amox-ac.clav (PO) 80 mg/kg PO ou 100–150 mg/kg IV en 3 prises (maximum 4 g/j) Durée de traitement 10 j	Cotrimoxazole 30 mg/kg/j de Sulfaméthoxazole PO en 2 prises (max 1600 mg/jour) Clindamycine 30–40 mg/kg/j PO en 3 prises (maximum 2,4 g/j) Durée de traitement 10 j	

PO : per os ; OMA : otite moyenne aiguë purulente ; IV : intraveineuse ; IM : intramusculaire ; TDR : test de diagnostic rapide ; IVL : intraveineuse lente ; Amox-ac. Clav : association amoxicilline–acide clavulanique.

Tableau 2 Antibiothérapie des infections ORL et stomatologiques plus rares.

Situations cliniques <i>Cible bactériologique</i>	Antibiotiques Préférentiels (traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
Abcès péripharyngé ou rétropharyngé Adénite aiguë suppurée grave SGA SASM <i>S. pneumoniae</i> <i>Fusobacterium sp</i> <i>Bacteroides sp</i>	Amox-ac. clav 150 mg/kg/j en 3 IVL (maximum 4 g/j) Durée ??	Cefotaxime 200 mg/kg en 3 IVL (maximum 12 g/j) + Métronidazole 30 mg/kg/j en 2–3 IVL (maximum 1,5 g/j) ou Clindamycine 40 mg/kg/j en 4 IVL (maximum 2,4 g/j)	Relais buccal après le contrôle clinique
Ethmoïdite <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>S.aureus</i> <i>Fusobacterium Nécroporum</i>	Amox-ac. clav : 80 mg/kg/J PO en 3 prises (maximum 2 à 3 g/j) Durée de traitement 10 j	Ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 IVL (maximum 1,5 g/j) Durée de traitement 5 j	Même si les étiologies bactériennes sont identiques, le traitement antibiotique dépend de la sévérité du tableau clinique et de l'imagerie scanographique. La classification de de Chandler-Hubert définit 5 stades de gravité croissante : – Stade 1 : Œdème inflammatoire des paupières, avec ou sans œdème de l'orbite. – Stade 2 : Abcès sous-périosté, (a) avec œdème des paupières et de l'orbite, (b) propagation du pus aux paupières. – Stade 3. Abcès orbitaire. – Stade 4. Cellulite orbitaire, (a) sévère, (b) légère. – Stade 5. Thrombose du sinus caverneux.
Formes mineures pré-septales (Stade 1 de Chandler-Hubert)	Amox-ac.clav : 150 mg/kg/j en 3 IVL (maximum 4 g/j)	Cefotaxime 200 mg/kg/j IVL	
Ethmoïdite formes habituelles (Stade 2 et 3 de Chandler-Hubert)	Cefotaxime 200 mg/kg/j en 4 injections IVL		
Ethmoïdite (Stade 4 et 5 de Chandler-Hubert) (Stade 4 et 5 de Chandler)	+ Metronidazole 40 mg/kg/j en 3 injections IVL		Même si les étiologies bactériennes sont les mêmes, l'utilisation de l'amoxicilline-amoxicilline dans les formes préseptales ou les formes habituelles est justifié par sa bonne activité microbiologique et la nécessité d'épargner les céphalosporines plus inductrices d'enterobacterales β -lactamases à spectre étendue. Cependant pour les formes les stades 4 et 5, le risque d'une diffusion possiblement moindre de l'acide clavulanique fait préféré l'association Céfotaxime et metronidazole.

Tableau 2 (Continued)

Situations cliniques <i>Cible bactériologique</i>	Antibiotiques Préférentiels (traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
Mastoidite aiguë Forme simple	Amoxicilline 150–200 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL ⁶ (maximum 8 g/j) Durée 10 à 14 j	Cefotaxime 200 mg/kg/j en 3 ou 4 injections IVL ⁶ (maximum 12 g) ou Ceftriaxone (75 mg/kg/j) en 1 IVL (maximum 2 g/j)	Le choix de l'amoxicilline en 1 ^{re} intention est justifié par la faible proportion de pneumocoques résistants à l'amoxicilline. La durée du traitement doit être adaptée en fonction de l'évolution clinique et biologique
Cibles essentielles du traitement <i>S. pneumoniae</i> SGA	Amox-ac. clav 150 mg/kg IV en 3–4 IVL (max 4 g/j) Durée 10 à 14 j	Cefotaxime 200 mg/kg/j en 3 ou 4 injections IVL (maximum 12 g/j) +	
Mastoidite aiguë Forme traînante (>5j)	Cefotaxime 200 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL (max 12 g/j) +	Métronidazole 40 mg/kg/l en 2–3 injections IVL (maximum 1,5 g/j) ou	
Cibles essentielles du traitement <i>S. pneumoniae</i> SGA <i>Fusobacterium sp.</i>	Métronidazole 40 mg/kg/l en 2–3 IVL (max 1,5 g/j)	Ceftriaxone 75 mg/kg/j en 1 injection IVL (maximum 2 g/j) +	
Mastoidite aiguë Forme compliquée (atteinte neurologique, thrombose)		Métronidazole 40 mg/kg/l en 2–3 IVL (maximum 1,5 g/j)	
		Avis infectiologue	

Tableau 2 (Continued)			
Situations cliniques Cible bactériologique	Antibiotiques Préférentiels (traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
Epiglottite <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> sérotype b	Céfotaxime 200 mg/kg en 3 ou 4 injections IVL Durée 5 à 7 j (maximum 12 g/j) ou Ceftriaxone 50 mg/kg en 1 injection IVL (maximum 1,5 g/j) Durée 5 à 7 j	Avis infectiologue	
Laryngo-trachéo-bronchite bactérienne <i>S. aureus</i> Streptocoque	Amox-ac.clav 100–150 mg/kg IV en 3 doses puis relais oral	Céfazoline 100 mg/kg IV en 3 doses puis relais oral	Maladie rare, c'est une infection de la trachée entraînant dyspnée et stridor. La plupart des enfants ont des symptômes d'infection respiratoire virale pendant 1 à 3 j avant l'apparition des symptômes graves. Le diagnostic repose sur la clinique, la laryngoscopie et ou l'imagerie/Outre les antibiotiques, le traitement repose outre sur l'antibiothérapie, sur le contrôle des voies respiratoires
Parotidite aiguë bactérienne du nouveau-né (absence de méningite) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptocoque du groupe B) SASM	Amox-ac.clav 100–150 mg/kg IV en 3 doses + Gentamicine 5 mg/kg/j en une IVL (30') pendant 48 h si forme septicémique Durée de traitement 10 j		

Tableau 3 Relais oral selon la molécule utilisée initialement en IV.

Antibiotique initial	Relais oral
–Amoxicilline : 150–200 mg/kg/j en 3–4 IVL	–Amoxicilline : 100 mg/kg/j en 3 prises
–Amox-ac.clav : 150 mg/kg/j IV en 3–4 IVL	–Amox-ac.clav : 80 mg/kg/j en 3 prises
–Céfotaxime : 200 mg/kg/j en 3–4 IVL	–Absence d’allergie aux pénicillines : amox-ac. clav : 80 mg/kg/j en 3 prises
–ou ceftriaxone : 75 mg/kg/j en 1 IVL	–Allergie aux pénicillines : céfalexine ^a : 100 mg/j en 3 prises ; cefpodoxime-proxétil ^b : 8 mg/kg/jour en 2 prises ^b
–Clindamycine : 40 mg/kg/j en 3–4 IVL	–Clindamycine : 30–40 mg/kg/j en 3 prises
–Métronidazole : 40 mg/kg/j en 2–3 IVL	–Métronidazole : 40 mg/kg/j en 3 prises

IV : intraveineuse ; IVL : intraveineuse lente.
^a Spectre cible restreint aux cocci à Gram positif (SGA, SAMS) allergie croisée possible avec les pénicillines (à éviter si allergie grave en l’absence d’exploration allergologique).
^b Pas d’activité sur *S. aureus* même *meti-S*.

imposées pour contrôler la propagation du SARS-CoV-2 ont eu un impact considérable sur l’épidémiologie de nombreuses maladies infectieuses pédiatriques ambulatoires, y compris les infections ORL. Lorsque les INP ont été massivement appliquées, on a observé une forte diminution de la fréquence des infections ORL, mais après l’assouplissement des restrictions liées au COVID, un “rebond COVID” important a été signalé [15,16]. Les changements ne concernaient pas seulement l’incidence ou la fréquence, mais aussi la distribution des pathogènes dans différentes situations cliniques [13,17,18].

Les infections ORL graves (mastoïdites, épiglottites, abcès rétro- et para-pharyngés, ethmoïdites) représentent des urgences thérapeutiques justifiant le plus souvent une hospitalisation et des antibiotiques par voie intraveineuse (IV) [14,19]. Aucune donnée n’est disponible pour recommander une durée de traitement de ces formes graves. Toutefois, une durée totale de 10 à 15 j selon la gravité initiale et la rapidité de réponse thérapeutique semble raisonnable par extrapolation avec la plupart des autres situations cliniques. Un relais oral peut être envisagé pour réduire la durée d’hospitalisation dès lors que certaines conditions sont réunies : amélioration clinique franche objectivée sur la fièvre, la douleur et les signes locaux ainsi que la réduction marquée du syndrome inflammatoire. Ces objectifs clinicobiologiques sont généralement atteints au bout de 2 à 5 j de traitement initial IV. Dans le cas contraire, une réévaluation médicochirurgicale de la situation doit être envisagée à la recherche d’une complication (notamment un foyer abcédé).

Le **Tableau 1** présente les différentes situations cliniques, les agents pathogènes le plus souvent impliqués (cibles du traitement antibiotique), le choix thérapeutique préférentiel ainsi que les alternatives en cas d’allergie dans les infections ORL ambulatoires. Le **Tableau 2** expose les différentes situations cliniques, les agents pathogènes le plus souvent impliqués (cibles du traitement antibiotique), le choix thérapeutique préférentiel ainsi que les alternatives en cas d’allergie dans les infections ORL graves justifiant une hospitalisation. Le **Tableau 3** présente les propositions de relais oral selon la molécule initialement utilisée par voie intraveineuse.

Financement

GPIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique).

Déclaration de liens d’intérêts

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

Références

- [1] Trinh NTH, Cohen R, Lemaitre M, et al. Community antibiotic prescribing for children in France from 2015 to 2017: a cross-sectional national study. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(8):2344–52, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa162>.
- [2] Trinh NTH, Bruckner TA, Lemaitre M, et al. Association between national treatment guidelines for upper respiratory tract infections and outpatient pediatric antibiotic use in France: an interrupted time-series analysis. *J Pediatr* 2020;216:88–940000, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.09.017>.
- [3] Spinks A, Glasziou AP, Del Mar CB. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;12(12), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub5>. CD000023.
- [4] Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(6), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000219.pub4>. CD000219.
- [5] Falagas M, Giannopoulou K, Vardakas K, Dimopoulos G, Karageorgopoulos D. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70202-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70202-0).
- [6] Antibiothérapie dans les infections respiratoires hautes. 2011-infections-respir-hautes-princ-messages.pdf (infectiologie.com) (Cited 09/11/23).
- [7] Choix et durées d’antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes (cited 08/31/23).
- [8] Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l’exercice libéral et en établissements de

- santé. Comité des référentiels de la SPLIF 2022. <https://www.infectiologie.com/fr/actualites/antibiotiques-critiques-disponibles-en-france.-n.html> (cited 08/31/23).
- [9] The WHO AWaRe (Access, Watch and Reserve) antibiotic Book 2022. <https://www.who.int/publications/item/2021-aware-classification> (Cited 08/31/23).
- [10] Rybak A, Levy C, Bonacorsi S, et al. Antibiotic resistance of potential otopathogens isolated from nasopharyngeal flora of children with acute otitis media before, during and after pneumococcal conjugate vaccines implementation. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(3):e72–8, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001862>.
- [11] Rybak A, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, et al. Dynamics of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: a pediatric prospective nasopharyngeal carriage study from 2001 to 2022. *Antibiotics* 2023;12:1020, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12061020>. PMID: 37370339.
- [12] Cohen R, Varon E, Bidet P, et al. Diagnostic Accuracy of Group A *Streptococcus* rapid antigen detection test on middle ear fluid in children with acute otitis media with spontaneous perforation: a prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2023, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000004009>.
- [13] Levy C, Varon E, Bidet P, et al. Otorrhea bacterial profile, epidemiology before widespread use of the third-generation pneumococcal conjugate vaccine in French children, a prospective study from 2015 to 2023. *Infect Dis Now* 2023;104738, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104738>.
- [14] Couloigner V, Sauvage J-P, Bensimon J-L, Bingen E, Chaudré F, Gehanno P. Recommendation for clinical practice: locoregional complications of pharyngitis. ANAES; 2008. [https://www.ortfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/ RPC10.pharyngites.pdf](https://www.ortfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/RPC10.pharyngites.pdf) (cited 08/31/23).
- [15] Cohen PR, Rybak A, Werner A, et al. Trends in pediatric ambulatory community acquired infections before and during COVID-19 pandemic: a prospective multicentric surveillance study in France. *Lancet Reg Health Eur* 2022;22:100497, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanep.2022>.
- [16] Cohen R, Levy C, Rybak A, et al. Immune debt: recrudescence of disease and confirmation of a contested concept. *Infect Dis Now* 2023;53(2):104638, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2023.12.003>.
- [17] Cohen JF, Rybak A, Werner A, et al. Surveillance of noninvasive group A *Streptococcus* infections in French ambulatory pediatrics before and during the COVID-19 pandemic: a prospective multicenter study from 2018–2022. *Int J Infect Dis* 2023;134:135–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2023.06.003>.
- [18] Cohen JF, Rybak A, Werner A, et al. Surveillance of noninvasive group A *Streptococcus* infections in French ambulatory pediatrics before and during the COVID-19 pandemic: a prospective multicenter study from 2018–2022. *Int J Infect Dis* 2023;134:135–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2023.06.003>.
- [19] Grimprel E, Hentgen V, Lorrot M, et al. Antibiotic therapy of severe ENT infections in infants and children. Therapeutic proposals of the Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) of the Société Française de Pédiatrie. *Arch Pediatr* 2017;24(12S):S9–16, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30512-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30512-2).
- [20] Conduite à tenir autour d'un cas d'infection invasive à *Streptocoque* du Groupe A. <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/divers/1863-conduite-a-tenir-cas-contact-infections-invasives-a-sga/file> (cited 31/08/23).
- [21] Chandler's Classification or Chandler-Hubert Classification. [https://journals.lww.com/op-rs/Citation/2022/05000/ Chandler_s.Classification_or.Chandler_Hubert.22.aspx](https://journals.lww.com/op-rs/Citation/2022/05000/Chandler_s.Classification_or.Chandler_Hubert.22.aspx) (cited 31/08/23).

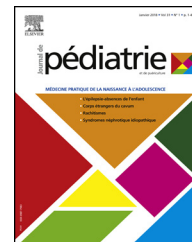


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Antibiothérapie des infections respiratoires basses de l'enfant[☆]

Antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections in children

F. Madhi^{a,b,c}, L. Panetta^{b,d}, L. De Pontual^{b,e},
S. Biscardi^{a,b,f}, R. Natacha^{b,c}, Y. Gillet^{b,d},
V. Gajdos^{b,g}, B. Ros^{b,h}, F. Angoulvant^{b,i}, S. Dutron^{b,j},
R. Cohen^{a,b,k,*}

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), Nice, France

^c Service de pédiatrie générale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^d Urgence pédiatrique, HFME Lyon, Lyon, France

^e Service de pédiatrie générale, hôpital Jean-Verdier, Bondy, France

^f Pediatric Emergency Room, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^g Service de pédiatrie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, France

^h Service de réanimation néonatale et pédiatrique, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France

ⁱ Service de pédiatrie générale, centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

^j Service de pédiatrie, centre hospitalier de Montpellier, Montpellier, France

^k Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Créteil

MOTS CLÉS

Enfants ;
Infections
respiratoires basses ;
Traitement
antibiotique

Résumé Les infections des voies respiratoires inférieures recouvrent un large éventail de syndromes cliniques, notamment les bronchiolites, les bronchites et les pneumonies. Les infections des voies respiratoires inférieures sont la deuxième cause de prescription d'antibiotiques. La grande majorité de ces infections sont dues à des virus (ou déclenchées par eux) et/ou sont des maladies spontanément résolutive. Cependant, les pneumonies chez les enfants sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes dans le monde. Pour les cliniciens, l'une des principales difficultés est de poser le diagnostic de pneumonie chez les enfants fébriles avec (ou sans) toux. En effet, le diagnostic doit être posé sur la base de l'anamnèse, de l'examen

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104782>.

[☆] Version française de l'article : Madhi F, Panetta L, De Pontual L, Biscardi S, Remus N, Gillet Y, Gajdos V, Ros B, Angoulvant F, Dutron S, Cohen R. Antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections in children. *Infect Dis Now* 2023;53(85):104782. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

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

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.03.001>

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

clinique et parfois d'examen complémentaires, la radiographie ou l'échographie thoracique et les marqueurs biologiques étant importants. L'épidémiologie bactérienne de la pneumonie et de l'empyème a évolué ces dernières années depuis la mise en place du PCV13 : où l'on observe une diminution de l'implication du pneumocoque, ainsi qu'une diminution de la résistance aux pénicillines, qui reste extrêmement faible. En 2021, selon les données du Centre national de référence des pneumocoques, 6 % des souches isolées à partir d'hémocultures chez l'enfant sont résistantes à l'amoxicilline. Les choix thérapeutiques proposés dans cet article respectent les recommandations officielles françaises antérieures.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Children;
Lower respiratory
infections;
Antibiotic treatment;
Respiratory tract
infections;
Antimicrobial
treatment

Summary Lower respiratory tract infections (LRTI) encompass a wide range of clinical syndromes, prominently including bronchiolitis, bronchitis and pneumonia. LRTIs are the second leading cause of antibiotic prescriptions. The vast majority of these infections are due to (or triggered by) viruses and are self-limited diseases. Pneumonia in children is responsible for significant morbidity and mortality worldwide. For clinicians, one of the main difficulties consists in diagnosing pneumonia in febrile children with (or without) cough. The diagnosis is given on the basis of anamnesis, clinical examination and (if necessary) complementary examinations, with chest X-ray or thoracic ultrasound; biological markers are particularly important. Over recent years, since the implementation of PCV13, the bacterial epidemiology of pneumonia and empyema has evolved; involvement in these diseases of pneumococcus has been reduced, and resistance to penicillin has lessened – and remained extremely low. In 2021, according to the National Pneumococcal Reference Center, only 6% of the strains isolated from blood cultures in children are resistant to amoxicillin. The therapeutic choices proposed in this article are in full compliance with the previously published official French recommendations.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les infections respiratoires basses représentent une cause majeure d'antibiothérapie ambulatoire chez l'enfant et l'adulte. Entre 2015 et 2018, les toux fébriles (infections respiratoires présumées virales) étaient en tête de liste des prescriptions d'antibiotiques [1]. L'immense majorité de ces infections respiratoires est d'origine virale et leur évolution naturelle se fait le plus souvent vers la guérison spontanée. La non-prescription d'antibiotiques en cas de bronchite ou de bronchiolite était le premier message des recommandations publiées dès 2005 par l'Agence nationale de sécurité du médicament, des produits de santé (ANSM) [2] et du guide d'antibiotique du GPIP publié en 2016 [3]. Cependant, certaines infections pulmonaires nécessitent un diagnostic et un traitement urgent.

Les pneumonies chez l'enfant sont responsables d'une morbi-mortalité encore importante à l'échelle mondiale. On estime le nombre de décès pour pneumonie en 2015 à 921 000 enfants de moins de 5 ans [4], bien que leur incidence globale chez l'enfant, entre 2000 et 2015, ait diminué d'un tiers et leur nombre de 22 % suite à l'introduction des vaccins conjugués contre le pneumocoque [4]. Néanmoins, la majorité des études et des méta-analyses sur le sujet sont réalisées dans les pays en voie de développement, avec des critères de définition de la pneumonie variables d'un pays à l'autre. De plus, les programmes de vaccination (notamment contre les pneumocoques), les bactéries responsables de pneumonies et le pourcentage de résistance (notamment

du pneumocoque aux β -lactamines et de *Mycoplasma pneumoniae* aux macrolides) sont différents d'un pays à l'autre. En France, la généralisation de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué à 13 valences (Prevenar 13®) a permis de réduire l'incidence globale des pneumonies et des pleurésies, et la part du pneumocoque dans ces pathologies [5,6]. De plus, les pathogènes impliqués ont vu diminuer leur résistance aux antibiotiques, notamment aux pénicillines et aux macrolides, expliquant que les choix antibiotiques aient pu être allégés ces dernières années [7]. Outre l'impact du Prevenar13®, les mesures barrières lors des confinements successifs liés à la pandémie Covid-19 ont entraîné, ces dernières années, une diminution drastique de l'incidence des infections respiratoires basses de l'enfant et particulièrement celle des pneumonies [8]. Cependant cette pandémie, par les mesures d'hygiène nécessaires pour contrôler la pandémie, a également réduit la fréquence des autres infections respiratoires virales et bactériennes et a entraîné une « dette immunitaire » avec un rebond de ces infections lorsque ces mesures ont été levées [9].

Si le diagnostic de pneumonie de l'enfant reste un diagnostic clinique souvent difficile, sa documentation bactériologique l'est encore plus. En effet, les hémocultures sont rarement positives même en cas d'authentiques pneumonies à pneumocoques ; la PCR spécifique du pneumocoque dans le sang n'a qu'un intérêt limité ; enfin les PCR respiratoires sont souvent positives chez des enfants normaux.

Tableau 1 Différentes situations cliniques, les espèces bactériennes le plus souvent impliquées (principales cibles du traitement antibiotique), les antibiotiques préférés et les alternatives.

Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Remarques
Pneumonies communautaires Cibles essentielles du traitement : <i>S pneumoniae</i>	Amoxicilline 80 à 100 mg/kg/j en 2 prises par jour maximum 3 g/j 5 j	Ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection IV ou IM 5 j Après 6 ans : Clindamycine 30 à 40 mg/kg/j PO en 3 prises par jour Max 450 mg/dose 5 j Azithromycine (si pneumocoque exclu) 20 mg/kg/j PO en 1 prise 3 j Doxycycline 4 mg/kg/j en 2 prises/j le premier jour puis 2 mg/kg/j en 1 prise/j pour 4 j suivant (200 mg le premier jour puis 100 mg/j pour 4 j) 5 j	Critère d'efficacité : apyréxie rapide (≤ 48 heures). Dans le cas contraire, chercher une complication (épanchement parapneumonique, abcès, empyème) ou une infection à germe atypique. Sur les données du Centre national de référence des Pneumocoques en 2021, 6 % des souches isolées d'hémoculture de l'enfant sont résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg) Au moins 4 études ont comparé 5 j à 10 j de β -lactamines (essentiellement l'amoxicilline en 3 ou 2 prises par jour) validant une durée de 5 j [21–24] Penser au diagnostic devant : <ul style="list-style-type: none"> – Une installation progressive – Un bon état général – Absence d'élévation de la CRP ou de la procalcitonine – Échec de l'amoxicilline – Absence d'épanchement pleural Les virus représentent les causes les plus fréquentes Le diagnostic étiologique des infections à mycoplasme est difficile. Apyrexie plus lente qu'en cas de pneumonie à pneumocoques (3 à 4 j) L'allergie croisée entre les macrolides est rare. Avant de prescrire la clarithromycine : respecter les contre-indications et les interactions médicamenteuses Les deux seuls macrolides disponibles en France actuellement sont la clarithromycine et l'azithromycine. L'azithromycine fait partie des antibiotiques dit « critiques » car plus susceptibles du fait de sa très longue demi-vie, d'induire des résistances bactériennes. De ce fait, en dehors des situations où l'azithromycine est indispensable, la clarithromycine lui est préférée. Les tétracyclines, sont en principe contre-indiquée avant l'âge de 8 ans du fait du risque de coloration définitive des dents. Des données récentes montrent que ce risque n'est pas partagé par la doxycycline aux doses habituelles et pour des traitements < 3 semaines
Pneumonies atypiques communautaires Cibles essentielles du traitement : <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Clarithromycine 15 mg/kg/j PO en 2 prises par jour Max 500 mg x2/j 5 j		

Tableau 1 (Continued)			
Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Remarques
Pneumopathies de déglutition ou d'inhalation Cibles essentielles <i>S pneumoniae</i> Anaérobies (<i>Fusobactérium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bactéroïdes</i>)	Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO 100 mg/kg/j IV en 3 prises par jour (toutes les 8 h) 7 j	Ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection/j IVL 5 j + Métronidazole 30 mg/kg/j IVL en 3 prises par jour 5 j	En cas de persistance de la fièvre, un abcès ou un empyème doit être évoqué
Bronchiolites Virus (incluant le VRS)	Pas d'antibiotique		
Bronchites aiguës Essentiellement virale	Pas d'antibiotique		
Bronchites bactériennes persistantes (protracted bacterial bronchitis (PBB)) Cibles essentielles : <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amox–Ac.clav 80 mg/kg/j PO en 3 prises par jour 2 semaines	Cotrimoxazole 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole PO en 2 prises par jour Max 1,6 g/j 2 semaines	Définies par [25,26]: (1) La présence d'une toux chronique grasse et/ou productive continue (d'une durée > à 4 semaines) sans tendance à l'amélioration. (2) L'absence de signes fonctionnels ou cliniques évocateurs d'une autre cause. (3) La toux se résolvant après 2 à 4 semaines d'une antibiothérapie orale appropriée. L'examen clinique respiratoire est habituellement normal. Les explorations paracliniques doivent comprendre au moins une radiographie du thorax de face. Le diagnostic de PBB est habituellement porté chez des enfants jeunes (< 5 ans). Le mode de garde en crèche et la présence d'une trachéobronchomalacie sont des facteurs de risque Certains enfants auront des récurrences (> 40 %). Ces derniers doivent bénéficier de nouvelles cures d'antibiothérapie et certains d'un traitement par antibiothérapie alternée après avis pneumopédiatrique

Tableau 1 (Continued)

Situation clinique	Antibiotiques préférentiels	Alternatives	Remarques
Pleuropneumopathies (avant identification microbiologique sans éléments de gravité) ^a Cibles essentielles : <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> (ou streptocoque du groupe A) <i>S. aureus</i> Méti-S (SASM)	Amox ac.clav 150 mg/kg/j en 3 IVL 2 à 4 semaines Relais oral et durée totale en fonction de l'évolution clinique	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 3 IVL	Les signes de gravité sont : – hémoptysie – leucopénie – signes toxiques (éruption, nécrose) – choc septique La ponction pleurale doit être pratiquée à chaque fois qu'elle est réalisable à visée de documentation bactériologique après une échographie pulmonaire. Du fait de la généralisation du Prevenar 13®, la diminution de la résistance des pneumocoques à l'amoxicilline (< 6 % en 2021) ne justifiant pas l'utilisation des C3G en première intention
Pleuropneumopathies dues à <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> (SGA)	Amoxicilline 150–200 mg/kg/j en 3 IV Relais oral et durée totale en fonction de l'évolution clinique 2 à 6 semaines	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 3 IVL	Relais oral : Amoxicilline 80 à 100 mg/kg/j toutes les 8 h
Pleuropneumopathies dues à <i>S. aureus</i> Méti-S (SASM)	Cloxacilline 200 mg/kg/j en 4 IVL maximum 12 g/j Relais oral et durée totale en fonction de l'évolution clinique 2 à 6 semaines	Cefazoline 100 mg/kg/j en 3 IVL Max 6 g/j ou Cefuroxime 100 mg/kg/j en 3 IVL maximum 6 g/j Relais oral et durée totale en fonction de l'évolution clinique 2 à 6 semaines	Relais oral : Augmentin 80 à 100 mg/kg/j en 3 IVL/j Cefalexine (50 mg/kg/j 2 fois par jour Maximum 2 g/j Allergie croisée exceptionnelle entre les C2G/C3G et l'amoxicilline

Tableau 1 (Continued)			
Situation clinique	Antibiotiques préférentiels	Alternatives	Remarques
Pleuropneumopathies dues à <i>S. aureus</i> Méti-R (SARM)	Vancomycine^b 60 mg/kg/j en 4 IVL + Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL ou Rifampicine 30 mg/kg/j En 2 IVL/j	Linezolid 29 j–11 ans : 30 mg/kg/j PO ou IV En 3 administrations journalières Max 600 mg/dose	L'utilisation des nouvelles molécules anti-gram positifs nécessite l'avis d'un infectiologue pédiatre : Ceftaroline Tedizolide Dalbavancine Daptomycine
Pneumonies ou pleuropneumopathies avec signes de gravité Avant documentation bactériologique Cibles essentielles : <i>S. aureus</i> Méti-S <i>S. aureus</i> Méti-R <i>S. pyogenes</i> (SGA)	Amoxicille–Ac. clavulanique 150 mg/kg/j en 3 IVL/j + Vancomycine^b 60 mg/kg/j en 4 IVL + Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 3 IVL + Vancomycine^b 60 mg/kg/j en 4 IVL + Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL	Les signes de gravité sont : – hémoptysie – leucopénie – signes toxiques (éruption, nécrose) – choc septique Association à un antibiotique à action anti-toxinique impérative. Drainage indispensable si épanchement pleural. + Avis réanimateur et infectiologue pédiatre
Pneumonies ou pleuropneumopathies sévères à <i>S. aureus</i> sécréteur de toxine de Panton et Valentine (PVL +) Méti-S	Cloxacilline 200 mg/kg/j en 4 IVL + Clindamycine⁽¹⁾ 40 mg/kg/j en 3 IVL	Vancomycine^b 60 mg/kg/j en 4 IVL + Clindamycine⁽¹⁾ 40 mg/kg/j en 4 IVL Linezolid 29 j–11 ans : 30 mg/kg/j PO ou IV En 3 administrations journalières Max 600 mg/dose	Discuter les Ig IV (2 g/kg) si choc ou détresse respiratoire sévère (avis réanimateur/CNR) Association à un antibiotique à action anti-toxinique impérative. Avis infectiologue pédiatre L'utilisation des autres molécules anti-Gram positifs nécessite l'avis d'un infectiologue pédiatre : Daptomycine Ceftaroline Tedizolide Dalbavancine

Tableau 1 (Continued)			
Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Remarques
Pneumonies ou pleuropneumopathies sévères (syndrome toxinique) à <i>S. pyogenes</i> (SGA)	Amoxicilline 150–200 mg/kg/j en 3 IVL	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 3 IVL	Discuter les Ig IV (2 g/kg) si choc toxinique non contrôlé (avis réanimateur/CNR) Avis infectiologue pédiatre
	+ Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL	+ Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL	
Pneumonies ou pleuropneumopathies sévères à <i>S. aureus</i> sécréteur de toxine de Panton et Valentine (PVL +) Méti-R	Vancomycine^b 60 mg/kg/j en 4 IVL	Linezolid 29 j–11 ans : 30 mg/kg/j PO ou IV En 3 administrations journalières Max 600 mg/dose	Drainage indispensable si épanchement pleural + Avis réanimateur/CNR L'utilisation des autres anti-Gram positifs nécessite l'avis d'un infectiologue pédiatre : Daptomycine Ceftaroline Tedizolide Dalbavancine
	+ Clindamycine⁽¹⁾ 40 mg/kg/j en 3 IVL	+ Rifampicine si sensible 30 mg/kg/j en 2 IVL	

AMM : autorisation de mise sur le marché ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; IVL : intraveineuse lente ; PO : per os.

^a Le diagnostic microbiologique peut être fait dans plus de 2/3 des cas, si sont associés à la culture, le Binax[®] et la PCR sur le liquide de ponction pleurale. (1) si souche Ery S, risque de résistance inductible ; si Ery R → rifampicine ou linézolide).

^b Perfusion continue après une dose de charge de 15 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 30' ou 15 mg/kg toutes les 6 h administrées par voie intraveineuse sur 30'.

Ceci est vrai naturellement pour le pneumocoque, mais aussi pour *M. pneumoniae* et de très nombreux virus respiratoires [10–12]. Enfin, les changements de mesures prises pour la pandémie ont modifié la distribution et le spectre des agents pathogènes. Ensuite, l'assouplissement des NPI a été suivi d'une augmentation des infections respiratoires à SGA, notamment des pneumonies et des empyèmes [13]. Récemment une augmentation inhabituelle des infections à *M. pneumoniae* a été rapportée. Le suivi de l'épidémiologie de ces infections au cours des prochaines périodes hivernales apparaît crucial. Si le diagnostic de pneumonie chez l'enfant reste dans la plupart des cas cliniques – diagnostique souvent difficile – sa documentation bactériologique est encore plus rare. En effet, les hémocultures sont rarement positives, même en cas de véritable pneumonie à pneumocoque. La PCR spécifique pour le pneumocoque dans le sang a une valeur limitée, principalement en raison des résultats faussement positifs liés au portage nasopharyngé fréquent du pneumocoque chez les jeunes enfants. La PCR multiplex pour les pathogènes respiratoires potentiels est souvent positive chez les sujets qui n'ont pas d'infection réelle. Ceci est bien sûr vrai pour le pneumocoque, mais aussi pour les mycoplasmes et de nombreux virus respiratoires [14,15]. Aujourd'hui, deux types d'outils peuvent être utilisés :

- le premier est l'échographie pulmonaire qui vient renforcer un ensemble d'arguments diagnostiques issus de l'anamnèse, de l'examen clinique et de certains examens biologiques [16]. En effet, cet examen facile, non irradiant, réalisé au chevet du malade, devient un élément majeur dans l'approche du diagnostic de pneumonie chez l'enfant [17] ;
- la seconde est l'utilisation rationnelle d'un des deux marqueurs biologiques disponibles que sont la CRP et la PCT [18]. En cas d'infection bactérienne, la PCT augmente plus rapidement par rapport à l'apparition des symptômes (12 à 24 h) que la CRP (24 à 48 heures), mais cette dernière a l'avantage d'être réalisée en routine et en micro-méthode, à un coût très faible, et fait maintenant partie des tests de points of care dans de nombreux pays d'Europe du Nord [19,20].

Il est devenu nécessaire de prendre en compte l'actualisation de l'antibiothérapie pour les infections respiratoires basses (Tableau 1) :

- l'indisponibilité de nombreux antibiotiques (y compris la plupart des macrolides et des céphalosporines orales) ;
- l'émergence de la notion d'"antibiotiques critiques" plus susceptibles d'induire une résistance bactérienne ; pour les infections respiratoires, il s'agit essentiellement de l'azithromycine et des céphalosporines de 2 et 3 générations ;
- la disparition de la contre-indication de la doxycycline chez l'enfant pour les traitements de courte durée ;
- enfin, la réduction de l'indication des associations d'antibiotiques en pratique courante.

Les choix thérapeutiques proposés dans cet article suivent largement les recommandations officielles françaises antérieures [3] et celles du GPIP 2017. Les infections pleuropulmonaires graves représentent des urgences thérapeutiques qui justifient le plus souvent une hospitalisation et une antibiothérapie intraveineuse [7]. Les nouveaux conseils thérapeutiques énoncés dans ce

guide ont pris en compte les évolutions épidémiologiques des bactéries en cause, le rôle possible des toxines lorsque *Streptococcus pyogenes* (exotoxine pyrogène) ou *S. aureus* (toxine de Pantone et Valentine) sont impliqués [27,28] et la mise sur le marché d'antibiotiques anti-Gram positifs récents. L'indication de ces derniers dans l'arsenal thérapeutique des infections respiratoires sévères de l'enfant reste à définir [29].

Deux types d'outils permettent aujourd'hui de progresser :

- le premier est l'échographie pulmonaire qui vient renforcer un faisceau d'arguments diagnostiques issus de l'anamnèse, de l'examen clinique et de certains examens biologiques. En effet, cet examen facile, non irradiant, au lit du malade, devient un élément majeur pour approcher le diagnostic de pneumonie de l'enfant ;
- le second est l'utilisation raisonnée d'un des deux marqueurs biologiques, que sont la CRP et la PCT. En cas d'infection bactérienne, la PCT augmente plus rapidement par rapport au début des symptômes (12 à 24 h) que la CRP (24 à 48 heures) mais cette dernière a l'avantage de se faire en routine et en micro-méthode, pour un coût très faible et fait partie maintenant des points of care tests dans de nombreux pays d'Europe du Nord.

Les nouveaux conseils thérapeutiques énoncés dans ce guide ont tenu compte des évolutions épidémiologiques des bactéries impliquées, du rôle éventuel des toxines quand *Streptococcus pyogenes* (exotoxine pyrogène) ou *S. aureus* (toxine de Pantone et Valentine) sont impliqués et de la commercialisation d'antibiotiques anti-Gram positifs. L'indication de ces derniers dans l'arsenal thérapeutique des infections respiratoires sévères de l'enfant reste à définir. Des études sont encore nécessaires pour préciser la place de chaque molécule.

Le Tableau 1 présente les différentes situations cliniques, les espèces bactériennes le plus souvent impliquées (principales cibles du traitement antibiotique), le choix de l'antibiotique préféré et les alternatives en cas de contre-indications aux antibiotiques de première ligne, principalement en cas d'allergie.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Trinh NTH, Cohen R, Lemaitre M, Chahwakilian P, Coulthard G, Bruckner TA, et al. Community antibiotic prescribing for children in France from 2015 to 2017: a cross-sectional national study. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(8):2344–52, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa162>.
- [2] AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Argumentaire. *Med Mal Infect* 2005;35(12):635–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2005.11.004>.
- [3] Cohen R, Angoulvant F, Biscardi S, Madhi F, Dubos F, Gillet Y. Antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr* 2017;24(12S):S17–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30513-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30513-4).

- [4] McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7(1):e47–57, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30408-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30408-X).
- [5] Ouldali N, Levy C, Minodier P, Morin L, Biscardi S, Aurel M, et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. *JAMA Pediatr* 2019;173(4):362–70, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.5273>.
- [6] Madhi F, Levy C, Morin L, Minodier P, Dubos F, Zenkhri F, et al. Change in bacterial causes of community-acquired parapneumonic effusion and pleural empyema in children 6 years after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8(5):474–7, <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piy103>.
- [7] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):918–24, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu006>.
- [8] Rybak A, Yang DD, Schrimpf C, Guedj R, Levy C, Cohen R, et al. Fall of community-acquired pneumonia in children following COVID-19 non-pharmaceutical interventions: a time series analysis. *Pathogens* 2021;10(11):1375, <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10111375>.
- [9] Cohen R, Levy C, Rybak A, et al. Immune debt: recrudescence of disease and confirmation of a contested concept. *Infect Dis Now* 2023;53(2):104638, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2022.12.003>.
- [10] Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Auvrignon A, Gembara P, Danis K, et al. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw Open* 2022;5(6):e2218959, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.18959>.
- [11] Ouldali N, Deceuninck G, Lefebvre B, Gilca R, Quach C, Brousseau N, et al. Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am* 2023;19:100448, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2023.100448>.
- [12] Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Weinberger DM, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine* 2023;90:104493, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104493>.
- [13] <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/infection-invasive-a-streptocoque-du-groupe-a-point-de-situation-epidemiologique-au-26-mars-2023> (Cited 09/06/23).
- [14] Deloria Knoll M, Morpeth SC, Scott JAG, Watson NL, Park DE, Baggett HC, et al. Evaluation of pneumococcal load in blood by polymerase chain reaction for the diagnosis of pneumococcal pneumonia in young children in the PERCH Study. *Clin Infect Dis* 2017;64(Suppl. 3):S357–67, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix149>.
- [15] Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet* 2019;394(10200):757–79, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30721-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30721-4).
- [16] Orso D, Ban A, Guglielmo N. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound* 2018;21(3):183–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s40477-018-0306-5>.
- [17] Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-care ultrasonography. Reply. *N Engl J Med* 2022;386(2):197–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2118252>.
- [18] Dudognon D, Levy C, Chalumeau M, Biscardi S, Dommergues MA, Dubos F, et al. Diagnostic accuracy of routinely available biomarkers to predict bacteremia in children with community-acquired pneumonia: a secondary analysis of the GPIP/ACTIV Pneumonia Study in France, 2009-2018. *Front Pediatr* 2021;9:684628, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.684628>.
- [19] Cooke J, Butler C, Hopstaken R, Dryden MS, McNulty C, Hurding S, et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respir Res* 2015;2(1):e000086, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000086>.
- [20] Keitel K, Lacroix L, Gervaix A. Point-of-care testing in pediatric infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(1):108–10, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001806>.
- [21] Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course. Antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):136–42, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.000000000000023>.
- [22] Ginsburg AS, Mvalo T, Nkwopara E, McCollum ED, Phiri M, Schmicker R, et al. Amoxicillin for 3 or 5 days for chest-indrawing pneumonia in Malawian children. *N Engl J Med* 2020;383(1):13–23, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912400>.
- [23] Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: the SAFER randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2021;175(5):475–82, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6735>.
- [24] Williams D, Creech D, Walter E, Martin JM, Gerber JS, Newland JG, et al. Short vs standard-course outpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children. The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2022;176(3):253–61, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5547>.
- [25] Das S, Sockrider M. Protracted bacterial bronchitis (PBB) in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(6):P11–2, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.1986P11>.
- [26] Kantar A, Chang AB, Shields MD, Marchant JM, Grimwood K, Grigg J, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J* 2017;50(2):1602139, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>.
- [27] Bidet P, Bonacorsi S. [Streptococcus pyogenes pathogenic factors]. *Arch Pediatr* 2014;21(Suppl. 2):S54–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)72261-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(14)72261-4).
- [28] Diep BA, Gillet Y, Etienne J, Lina G, Vandenesch F. Panton-Valentine leukocidin and pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2013;13(7):566, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70102-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70102-6).
- [29] Avedissian SN, Rhodes NJ, Shaffer CL, Tran L, Bradley JS, Le J. Antimicrobial prescribing for treatment of serious infections caused by *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics: an expert review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;19(9):1107–16, <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2021.1886923>.

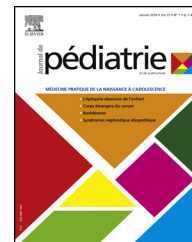


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

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



Antimicrobial treatment of urinary tract infections in children

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

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie (GPIP), Nice, France

^c Service de pédiatrie générale, centre hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France

^d Urgences pédiatriques, hôpital Robert-Debré, Paris, France

^e Service de pédiatrie, hôpital Louis-Mourier, Colombes, France

^f Urgences pédiatriques, hôpital Trousseau, Paris, France

^g Pédiatre ambulatoire, Villeneuve-lès-Avignon, France

^h Urgences pédiatriques, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

ⁱ Urgences pédiatriques & maladies infectieuses, CHRU Lille & université de Lille, Lille, France

^j Service de pédiatrie, hôpital Robert-Debré, Paris, France

^k Service de pédiatrie, hôpital Trousseau, université Paris 6, Paris, France

^l Service de microbiologie, hôpital Kremlin Bicêtre, Paris, France

^m Urgences pédiatriques, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France

ⁿ Unité court séjour, petits nourrissons, service de néonatalogie, centre hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France

^o Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France

^p Association française de pédiatrie ambulatoire, Talence, France

MOTS CLÉS

Enfants ;
Infections urinaires ;

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

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

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

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

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

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

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

Traitement antibiotique

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

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Children;
Urinary tract infections;
Antimicrobial treatment;
Antibiotic treatment

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

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 1 (Continued)			
Situations cliniques	Antibiotiques préférentiels (Traitement initial probabiliste)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
	<p>Patients ambulatoires</p> <p>Amikacine 20 à 30 mg/kg/j en une injection IVL (30 minutes) Maximum 1 g/j ou</p> <p>Ceftriaxone 50 mg/kg/j en une injection IV ou IM Maximum 2 g/j ou</p> <p>Cefixime (3) 8 mg/kg/j toutes les 12 heures PO Maximum 400 mg/j</p> <p>Attention si cocci Gram positif au direct de l'ECBU</p> <p>Amoxicilline 100 mg/kg/j toutes les 8 heures IVL Maximum 3 g/j +</p> <p>Gentamicine 5 mg/kg/j en une injection IVL (30 minutes) Maximum 320 mg/j</p>	<p>Teicoplanine 10 mg/kg toutes les 12 heures 3 fois, puis 10 mg/kg/j</p>	<p>4) Association céfixime + amoxicilline-acide clavulanique pour les E-BLSE résistantes au cotrimoxazole (voir arbre décisionnel, Fig. 1)</p> <p>Eviter les quinolones en traitement initial ou de relai oral autant que possible.</p> <p>–Si impossibilité d'avoir un E-test ou résistance de la souche à la pipéracilline-tazobactam, plusieurs options sont possibles (après avis infectiologue) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relais oral par des quinolones si souche sensible (+ acide nalidixique sensible) • Amikacine 5 jours au total • Témocilline si souche S • Céfoxitine si souche S <p>Pour les enterobacterales BLSE, certaines équipes utilisent l'amikacine 5 jours en cas d'absence d'alternative au relai oral (du fait de la longue demi-vie dans le parenchyme rénal et dans les urines)</p>

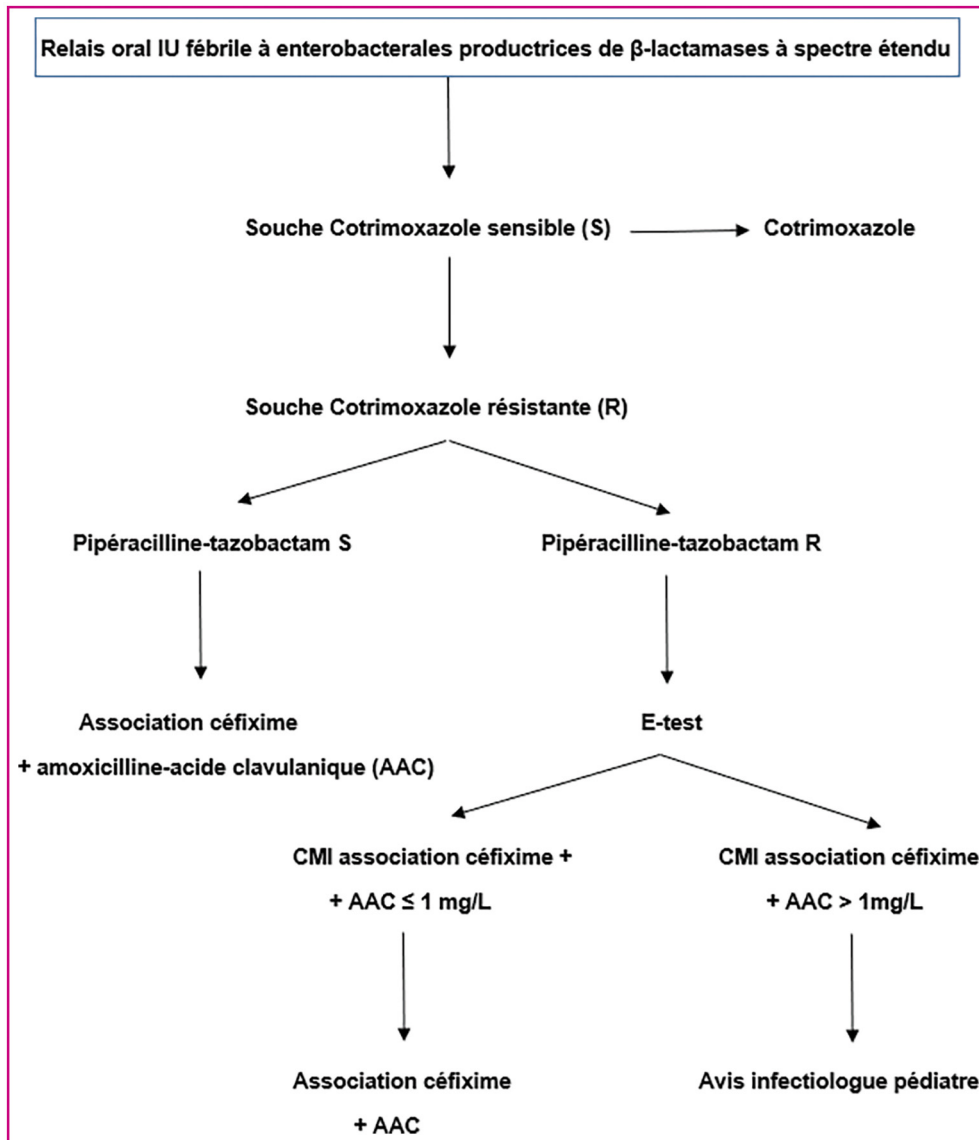


Figure 1. Arbre décisionnel.

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

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

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

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a

- meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(4):302–8, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>.
- [2] UTICalc version 3.0- <https://uticalc.pitt.edu/> (cited 6/09/23).
- [3] Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health* 2012;48(8):659–64, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02449.x>.
- [4] Kauffman JD, Danielson PD, Chandler NM. Risk factors and associated morbidity of urinary tract infections in pediatric surgical patients: a NSQIP pediatric analysis. *J Pediatr Surg* 2020;55(4):715–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.04.030>.
- [5] Cohen R, Raymond J, Faye A, et al. [Management of urinary tract infections in children. Recommendations of the Pediatric Infectious Diseases Group of the French Pediatrics Society and the French-Language Infectious Diseases Society]. *Arch Pediatr* 2015;22(6):665–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.03.016>.
- [6] Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics* 2014;133(5):e1121–7, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3291>.
- [7] Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595–610, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1330>.
- [8] Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, et al. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *BMJ* 2017;357:j1341, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1341>.
- [9] Tran A, Fortier C, Giovannini-Chami L, et al. Evaluation of the bladder stimulation technique to collect midstream urine in infants in a pediatric emergency department. *PLoS One* 2016;11(3):e0152598, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152598>.
- [10] Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(4):261–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(02\)00022-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00022-5).
- [11] Toubiana J, Timsit S, Ferroni A, Grasseau M, Nassif X, Lortholary O, et al. Community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae invasive infections in children in a University Hospital in France. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(12):e3163, <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003163>.
- [12] Jacmel L, Timsit S, Ferroni A, Auregan C, Angoulvant F, Chéron G. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria caused less than 5 % of urinary tract infections in a paediatric emergency center. *Acta Paediatr* 2017;106(1):142–7, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13546>.
- [13] Lagree M, Bontemps S, Dessein R, Angoulvant F, Madhi F, Martinot A, et al. GPIP. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, national study of antimicrobial treatment for pediatric urinary tract infection. *Med Mal Infect* 2018;48(3):193–201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.007>.
- [14] Birgy A, Cohen R, Levy C, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect Dis* 2012;12:315, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-315>.
- [15] Madhi F, Jung C, Timsit S, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS One* 2018;13(1):e0190910, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190910>.
- [16] Hain G, Goldbart A, Sagi O, Ben-Shimol S. High rates of antibiotic nonsusceptibility in gram-negative urinary tract infection in children with risk factors occurring in the preceding month: considerations for choosing empiric treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(7):639–44, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003147>.
- [17] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Antibiotics of the quinolone and fluoroquinolone family administered systemically or by inhalation: risk of disabling, long-lasting and potentially irreversible adverse effects and restrictions on use. 2019. Available at: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-deffets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-dutilisation>. Cited July 29.
- [18] Poey N, Madhi F, Biscardi S, Bechet S, Cohen R. Aminoglycosides monotherapy as first-line treatment for febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(11):1104–7, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001636>.
- [19] Polat M, Tapisiz A. Amikacin monotherapy for treatment of febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(4):378–9, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001860>.
- [20] Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis* 2015;15:414, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1153-z>.
- [21] Bingen E, Bidet P, Birgy A, Sobral E, Mariani P, Cohen R. In vitro interaction between cefixime and amoxicillin-clavulanate against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection. *J Clin Microbiol* 2012;50(7):2540–1, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-315>.
- [22] Lignieres G, Birgy A, Jung C, et al. Relay oral therapy in febrile urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: a French multicenter study. *PLoS One* 2021;16(9), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257217>, e0257217.

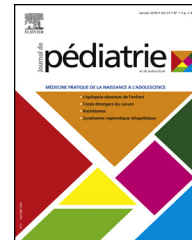


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Traitement anti-infectieux des infections digestives chez l'enfant[☆]

Anti-infective treatment of gastro-intestinal tract infections in children



R. Cohen^{a,b,c,d}, P. Minodier^{d,e}, I. Hau^{a,d,f}, A. Filleron^g,
A. Werner^{d,h}, H. Haas^{d,i}, J. Raymond^{d,j,*},
F. Thollot^{d,h}, M. Bellaïche^k

^a IMRB-GRC GEMINI, université Paris Est, 94000 Créteil, France

^b Unité court séjour, petits nourrissons, service de néonatalogie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur des Fossés, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie (GPIP), Saint-Maur des Fossés, France

^e Hôpital nord, CHU de Marseille, Marseille, France

^f Service de pédiatrie, CHI de Créteil, Créteil, France

^g Service de pédiatrie, CHU de Nîmes, université de Montpellier, Nîmes, France

^h Association française de pédiatrie ambulatoire, Créteil, France

ⁱ Service de pédiatrie néonatalogie, centre hospitalier Princesse-Grace, Monaco, Monaco

^j Service de microbiologie, hôpital Kremlin-Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, France

^k Service de gastro-entérologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, 75020 Paris, France

MOTS CLÉS

Enfants ;
Infections digestives ;
Bactérie ;
Traitement

Résumé Les gastro-entérites sont le plus souvent d'origine virale, *rotavirus* et *norovirus* étant les virus les plus fréquemment en cause chez les jeunes enfants. Les PCR multiplex effectuées à partir des selles permettent de détecter des bactéries, des virus ou des parasites responsables ou non de la gastro-entérite. Si le profil étiologique de ces infections digestives a grandement bénéficié de la PCR, la présence de pathogènes potentiels ne justifie pas de traitement anti-infectieux en dehors de pathologies sous-jacentes. En effet, parmi les causes bactériennes, très peu nécessitent un traitement antibiotique en dehors des shigelloses, des formes graves de salmonellose et une partie des infections à *Campylobacter sp.* L'évolution de la résistance aux antibiotiques des salmonelles, shigelles et campylobacter est préoccupante dans le monde, limitant les options thérapeutiques. Les antibiotiques proposés dans ce guide sont en accord

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104784>.

[☆] Version française de l'article Cohen R, Minodier P, Hau I, et al. Anti-infective treatment of gastro-intestinal tract infections in children. *Infect Dis Now* 2023;53(85):104784. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : josette.raymond1@gmail.com (J. Raymond).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.04.001>

0987-7983/© 2024 Publié par Elsevier Masson SAS.

avec les recommandations communes de l'European Society of Pediatric Infectious Diseases et l'European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. L'azithromycine est préférentiellement utilisée pour traiter les infections à *Shigella sp.* ou à *Campylobacter sp.* La ceftriaxone et la ciprofloxacine sont recommandées pour traiter les salmonelloses nécessitant une antibiothérapie. Les traitements empiriques, sans identification bactérienne, ne sont pas indiqués en dehors d'un sepsis sévère ou chez des sujets à risque (drépanocytose par exemple). La prescription de métronidazole pour une amibiase intestinale aiguë ne doit être faite qu'après confirmation microbiologique.

© 2024 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Children;
Digestive infections;
Bacteria;
Treatment

Summary Gastroenteritis is usually due to viruses mainly *Rotavirus* and *Norovirus*. Among the bacterial causes, very few warrant systemic antibiotic treatment including *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* (only if diagnosed early) and severe cases of *Salmonella* infections. The antimicrobial treatments proposed in this guide are consistent with the latest recommendations of the European Society of Pediatric Infectious Diseases and the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Azithromycin is the preferred antibiotic for infections due to *Shigella* and *Campylobacter*. Ceftriaxone and ciprofloxacin are recommended for *Salmonella* infections that must be treated. Empirical treatment without bacteriological documentation should be avoided. The prescription of metronidazole for acute intestinal amebiasis should only be made after microbiological confirmation.

© 2024 Published by Elsevier Masson SAS.

Diarrhées bactériennes

Les gastro-entérites de l'enfant, comme celles de l'adulte, sont le plus souvent d'origine virale (*rotavirus* et *norovirus*). Les enfants présentant une gastro-entérite ne nécessitent le plus souvent pas d'investigation étiologique. Cependant, il peut y avoir des circonstances particulières dans lesquelles des examens microbiologiques peuvent être nécessaires pour le diagnostic et le traitement : enfants souffrant d'affections chroniques sous-jacentes (immunodépression, maladies oncologiques, maladie inflammatoire du tube digestif, etc.), ceux dont la situation clinique le justifie (syndrome dysentérique, état septique, retour de voyage d'outre-mer, entourage d'une shigellose confirmée, suspicion de toxi-infection alimentaire collective) ou ceux qui présentent des symptômes prolongés et pour lesquels un traitement spécifique est envisagé.

Le diagnostic par PCR multiplex à partir des selles permet de détecter des bactéries, des virus ou des parasites. Ces techniques constituent un apport important pour le diagnostic étiologique (facilité, rapidité, sensibilité) mais nombre d'agents pathogènes impliqués dans les gastro-entérites sont aussi retrouvés chez des sujets sains : les résultats doivent donc être interprétés avec prudence [1]. Parmi les patients souffrant de diarrhées dont la cause est bactérienne, seuls ceux présentant une shigellose prouvée doivent systématiquement recevoir des antibiotiques, même dans les formes bénignes, quelle que soit l'espèce de *Shigella*, y compris *S. sonnei* et *S. boydii* réputées moins sévères [2,3]. Les infections sévères à *Campylobacter sp.* doivent être éga-

lement traitées, particulièrement à la phase initiale. Il en est de même pour les patients souffrant de fièvre typhoïde (*S. typhi*, *S. paratyphi* A, B ou C). Les infections causées par les autres espèces de salmonelles, les plus fréquentes en France, doivent être traitées seulement en cas de forme grave ou survenant chez des patients à risque (nouveau-nés et nourrissons < 3 mois, drépanocytaires ou porteurs de déficits immunitaires congénitaux ou iatrogènes) pouvant développer une salmonellose invasive ou des foyers secondaires. Un traitement antibiotique, le plus souvent par voie parentérale, s'impose au cours des bactériémies à *Salmonella sp.* Toutefois, les antibiotiques ne raccourcissent ni la durée de la diarrhée, ni le portage de *Salmonella sp.* En résumé, l'indication des antibiotiques au cours d'une salmonellose digestive repose avant tout sur le diagnostic clinique, à la recherche d'une mauvaise tolérance de la maladie et des signes d'invasion ou d'un terrain à risque de formes graves.

Les choix des anti-infectieux proposés dans ce guide (Tableau 1) sont en accord avec les dernières recommandations de l'European Society of Pediatric Infectious Diseases et l'European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition de 2009, actualisées en 2014 [2]. Ils reprennent également les avis pédiatriques d'un groupe de travail réuni à propos des shigelloses autochtones en France, établis en tenant compte de la question des résistances croissantes à l'azithromycine et aux quinolones [2,3]. L'azithromycine est la molécule préférentielle pour les infections à *Shigella sp.* et *Campylobacter sp.* La ceftriaxone et la ciprofloxacine sont des molécules de choix pour les infections à *Salmonella* nécessitant un traitement.

Tableau 1 Traitement antibiotique des gastro-entérites bactériennes.

Situations cliniques	Antibiotiques Préférentiels (Traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
<p><i>Salmonella</i> Antibiothérapie recommandée si :</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>S. typhi</i> et <i>paratyphi</i> – < 3 mois – Sepsis – Drépanocytose ou immunodépression – Bactériémie 	<p>Antibiotiques le plus souvent non nécessaires</p> <p>Ceftriaxone 50 mg/kg/J IVL¹ Maximum 2 g/j (3 à 5 j)</p>	<p>Ciprofloxacine 10 mg/kg × 2/j IV² ou 15 mg/kg × 2/j PO³ Maxi 1500 mg/j (3 à 5 j)</p> <p>Azithromycine PO 20 mg/kg/j/j (3 j)</p>	<p>Les antibiotiques ne raccourcissent ni le portage, ni la durée des symptômes</p> <p>Cependant, une fièvre prolongée ou une diarrhée persistante imposent une antibiothérapie</p>
<p><i>Shigella</i></p>	<p>Azithromycine PO 20 mg/kg/j = dose/kg/j Max 500 mg/j (3 j)</p>	<p>Ciprofloxacine PO 10–15 mg/kg 2 fois par j Max 1500 mg/j (3 j)</p> <p>Ceftriaxone 50 mg/kg/J IVL Max 2 g/j (3 j)</p>	<p>Toute shigellose diagnostiquée doit être traitée même s'il s'agit d'une diarrhée en apparence banale</p>
<p><i>Campylobacter jejuni</i></p>	<p>Azithromycine PO 20 mg/kg/j = dose/kg Max 500 mg/j (3 j)</p>	<p>Clarithromycine PO 15 mg/kg/j en 2 prises pour 7 jours</p> <p>Ciprofloxacine PO 10 à 15 mg/kg 2 fois par j Max 1500 mg/j (5 j)</p>	<p>Les antibiotiques ne sont pas indiqués si le patient est asymptomatique ou pauci-symptomatique lors du résultat de la culture</p> <p>Dans les 3 premiers jours, les antibiotiques raccourcissent le portage et la durée de la maladie</p>
<p><i>Clostridium difficile</i> (Recherche de toxines A & B) Formes modérées</p>	<p>Métronidazole PO 30 mg/kg/j en 3 prises Max 1,5 g/j (10 j)</p> <p>Arrêt des antibiotiques ayant favorisés l'épisode d'infection à <i>C. difficile</i> à chaque fois que possible</p>	<p>Vancomycine PO 40 mg/kg/j en 4 prises par j (10 j)</p>	<p>Le portage de <i>C. difficile</i>, y compris les souches sécrétrices de toxines, est très fréquent chez le jeune enfant. Il ne faut pas rattacher systématiquement les symptômes à la présence de ce germe.</p> <p>La présence de toxines n'a pas de valeur diagnostique avant l'âge de 2–3 ans sauf en cas d'obstruction intestinale. Après cet âge l'interprétation doit se faire en fonction du contexte clinique</p>

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques	Antibiotiques Préférentiels (Traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
Formes sévères	Métronidazole + vancomycine PO 40 mg/kg/j en 4 prises par j (10 j)	Fidaxomicine PO 5 mL (200 mg) ×2/j à partir de 12,5 kg (avant ce poids se référer au RCP)	Les patients asymptomatiques ne doivent pas être traités L'arrêt des traitements anti-microbiens déclencheurs est un principe fondamental de la lutte contre les infections à <i>C. difficile</i> . Il permettra à la flore intestinale de réapparaître et, ainsi, de limiter le développement de <i>C. difficile</i> [4,5] Pour les formes récidivantes ou résistantes ou survenant chez un immunodéprimé, un avis spécialisé est nécessaire pour discuter la fidaxomicine et la transplantation de matières fécales
<i>Yersinia</i>	Cotrimoxazole PO (30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole) en 2 prises ou Ceftriaxone IV 50 mg/kg/j (5 j)	Doxycycline 4 mg/kg/j en 2 prises max 200 mg/j (5 j) Ciprofloxacine 10 à 15 mg/kg 2 fois par j Max 1500 mg/j avant 8 ans (5 j)	
<i>Helicobacter pylori</i>	Amoxicilline + clarithromycine ou Métronidazole	Clarithromycine + métronidazole ou Pylera ^{®a} (> 12 ans) La posologie est de 3 cp 4 fois par jour	Les règles du traitement sont (9) : – Association avec un inhibiteur de la pompe à protons – Association de 2 antibiotiques (amoxicilline + un des deux autres antibiotiques) selon la sensibilité connue ou probable. (Traitement récent par macrolides ou souches résistantes dans l'entourage) doit faire remplacer la clarithromycine par le métronidazole – La durée de traitement est de 14 jours – Toujours vérifier l'éradication après le traitement (2 à 6 semaines après) et quelques mois après (test respiratoire)

^a Le Pylera[®] est une association de bismuth, tétracycline et métronidazole. En principe contre-indiquée avant 12 ans, certainement avant 9 ans.

Tableau 2 Traitement des gastro-entérites parasitaires [9].

<i>Entamoeba histolytica</i>	Métronidazole PO 30–40 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (7 à 10 j) Maximum 1,5 g/j	Tinidazole 50 mg/kg/j en prise unique (max 1,5 g) (4 à 5 j) ou Ornidazole 30 mg/kg (enfant) (7 j)	Discuter un amoebicide de contact au décours : Paromomycine en ATU 25–30 mg/kg/j en 3 prises (10 j) Toujours faire une coproculture pour éliminer une cause bactérienne Répéter éventuellement le traitement après 10 à 15 j
<i>Giardia</i>	Métronidazole PO 30–40 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (5 j)	Tinidazole 50 à 70 mg/kg/j (max 2 g) en prise unique Ou Albendazole 400 mg/j (5 j) ou Ornidazole 30 mg/kg/j (5 j)	
<i>Dientamoeba</i> <i>Cryptosporidium</i>	Pas de traitement	Nitazoxanide (ATU)	Sujet immunodéprimé

PO : per os ; IV : intraveineuse ; IM : intramusculaire ; IVL : intraveineuse lente.

Depuis 2005, il est noté une augmentation des résistances des *Shigella* sp., aussi bien parmi les souches importées que les autochtones, à l'ampicilline, au cotrimoxazole, à la ciprofloxacine, aux céphalosporines (BLSE) et à l'azithromycine pour arriver en 2018 respectivement à des taux de 51, 85, 13, 6 et 20 %. [6] Chez l'enfant, la résistance à l'azithromycine paraît un peu plus faible. Si les gastro-entérites à *S. sonnei* ou à *S. boydii* guérissent le plus souvent spontanément, une antibiothérapie permet d'améliorer rapidement la diarrhée et de raccourcir la durée d'excrétion de la bactérie.

La résistance aux antibiotiques touche d'autres espèces impliquées dans les gastro-entérites : *Salmonella* (ampicilline, cotrimoxazole, ciprofloxacine et céphalosporines de 3^e génération [BLSE]) et *Campylobacter* (quinolones). Parmi les *Salmonella* spp. isolées chez l'homme au sein de l'Union européenne, le taux de multirésistance MDR est élevé dans l'ensemble (25,4 %), et plus fréquemment observés chez *S. kentucky* (76,6 %) et *S. typhimurium* (74,2 %) [7]. Il est donc impératif de tenir compte de l'antibiogramme pour permettre des choix adaptés d'antibiothérapie, en particulier dans les infections sévères à *Salmonella* ou à *Shigella*. La plupart des infections à *Salmonella*, et dans une moindre mesure à *Shigella*, diagnostiquées en France, sont autochtones. Qu'il s'agisse de pathologies d'importation ou non, une enquête dans l'entourage familial et des précautions d'hygiène sont indispensables.

Clostridium difficile, est un bacille anaérobie à Gram positif, présent dans la flore intestinale normale. Le portage asymptomatique est commun chez le jeune enfant (50–70 % chez les nourrissons). L'incidence des infections à *C. difficile* (souvent secondaires à une antibiothérapie préalable) semble augmenter mais la présence de toxines dans les selles avant 2 ans n'a pas de valeur diagnostique

(absence de récepteur pour la toxine et bactérie commensale du microbiote intestinal à cet âge) sauf en cas d'obstruction intestinale [3]. D'autres facteurs favorisants, outre une antibiothérapie préalable, ont pu être identifiés : un traitement pour inhibiteur de pompe à protons, nutrition par gastrostomie ou par jéjunostomie, déficit immunitaire, transplantation, et maladie inflammatoire chronique intestinale [4,5,8].

Diarrhées parasitaires

L'infection intestinale par des amibes pathogènes (*E. histolytica*) s'exprime le plus souvent par un tableau dysentérique et non par une diarrhée (Tableau 2) [9]. Le diagnostic est complexe car l'examen microscopique des selles ne permet pas de différencier *E. dispar* non pathogène, d'*E. histolytica*, pathogène. Il faut avoir recours à des techniques spécialisées, dont la biologie moléculaire. Il est possible d'être porteur asymptomatique d'*E. histolytica*. À l'inverse, les explorations de troubles digestifs peuvent conduire à la découverte d'amibes non pathogènes, qui ne nécessitent le plus souvent pas de traitement. Le traitement des amibiases intestinales repose sur un imidazolé, souvent suivi d'un traitement intra-luminal (le plus souvent paromomycine disponible uniquement en ATU). Les infections à *Giardia* doivent toujours être traitées, mais les gastro-entérites aiguës vraies à *Giardia* sont rares. Il s'agit le plus souvent de diarrhées peu importantes mais prolongées.

Les cryptosporidies peuvent donner des diarrhées le plus souvent d'évolution spontanément favorable chez l'enfant immunocompétent. Le diagnostic en est difficile et repose sur des techniques spécifiques. Les patients immunodéprimés peuvent faire des formes sévères. Il n'y a pas de

Tableau 3 Infections intra-abdominales pédiatriques [10].

Appendicite aiguë non compliquée avec prise en charge chirurgicale	Amoxicilline/Ac. Clavulanique 50 mg/kg en 1 prise peropératoire puis arrêt Si dose donnée en préopératoire > 2 h, refaire une dose peropératoire		
Péritonite localisée ou généralisée libre sans signe de gravité	Céfotaxime 100 mg/kg/J en 3 IVL + Métronidazole 30 mg/kg/j 3 IVL pendant 5 jours Puis adaptation de la durée en fonction de la gravité du tableau initial, de l'évolution clinique et des résultats bactériologiques	Amoxi–ac.clav 150 mg/kg/j en 3 injections IVL Pendant 5 jours + Amikacine 15 mg/kg en 1 IVL sur 30 min pendant 2 jours Puis adaptation de la durée en fonction de la gravité du tableau initial, de l'évolution clinique et des résultats bactériologiques	
Péritonite vieillie (fausses membranes) ou péritonite avec signe de gravité ou abcès/plastrons avec prise en charge chirurgicale	Pipéracilline–tazobactam 300 mg/kg/j en 4 IV + Amikacine 15 à 25 mg/kg en IVL sur 30 min (en 1 adm/j) pendant 48 h		
Abcès et plastrons appendiculaires sans prise en charge chirurgicale initiale	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 3 IVL pendant 3 jours + Métronidazole 30 mg/kg/j en 3 IVL (soit 30 mg/kg/j) pendant 3 jours Puis relais per os par Amox–Ac. clav 80 mg/kg/j en 3 prises par j pour 10 à 14 j		Discussion médicochirurgicale spécialisée. Suivi hospitalier indiqué Respect de la présence de tous les critères d'éligibilité et l'absence des critères d'inéligibilité Critères d'éligibilité : – Symptômes > 3 jours, masse palpée ± blindage localisé. Abcès et/ou plastron sur imagerie Critères d'inéligibilité : – Défense généralisée, AEG majeure, troubles hémodynamiques, occlusion, mauvaise évolution au cours du suivi
Cholécystite	Amo–ac.clav 150 mg/kg/j en 3 IVL max 3 g/j 7 jours		

Tableau 3 (Continued)

Angiocholite	Ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 IVL Max 2 g/j + Métronidazole 500 mg × 3/j (max 1,5 g/j) Si forme sévère + Amikacine 15 mg/kg/j En 1 IV lente 30 minutes pour 2 jours Durée totale 3 jours après le drainage	
Abcès hépatique	Ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 IVL Max 2 g/j + Métronidazole 30 mg/kg/j 3 IVL pendant 5 jours	Ciprofloxacine 15 mg/kg/j en 3 IV jour + Métronidazole Si forme sévère + Amikacine 15 mg/kg/j En 1 IVL 30 minutes pour 2 jours

L'antibiothérapie et sa durée dépendent des constatations peropératoires.

traitement bien codifié. Le nitazoxanide est efficace mais n'est pas disponible en France. Des résultats positifs en PCR à *Dientamoeba fragilis*, *Blactocytis hominis* ou *Cyclospora cayetanensis* sont à discuter en fonction du contexte clinique.

Infections intra-abdominales

Elles compliquent le plus souvent une perforation intestinale, mettant en contact les bactéries présentes dans le microbiote intestinal particulièrement riche (entérobactéries et anaérobies, ainsi qu'entérocoques) et le péritoine (normalement stérile) (Tableau 3) [10]. Le geste chirurgical joue un rôle crucial dans le processus de guérison, expliquant pourquoi les études comparant différents schémas thérapeutiques sont peu contributives, montrant presque toujours une non-infériorité entre des antibiotiques peu performants et les plus actifs. L'antibiothérapie, lorsqu'elle est indiquée, doit être active à la fois sur les anaérobies et les entérobactéries les plus fréquentes. Il s'agit soit de l'amoxicilline–acide clavulanique ou pipéracilline–tazobactam, soit de l'association d'une céphalosporine de 3^e génération injectable avec le métronidazole.

L'émergence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) reste à ce jour, à un niveau suffisamment modeste pour ne pas modifier les choix thérapeutiques. Tout au plus, si un aminoside est indiqué, il est préférable d'utiliser l'amikacine. Dès maintenant,

par contre, il faut promouvoir les prélèvements microbiologiques (hémocultures, péritoine) pour guider au mieux l'antibiothérapie en cas d'échec.

Chacun de ces choix thérapeutiques présente des inconvénients et des avantages :

- l'amoxicilline–acide clavulanique a une activité relativement médiocre sur les entérobactéries (concentrations minimales inhibitrices élevées et paramètres PK-PD médiocres même sur les souches sensibles) et doit être réservé aux infections les moins sévères ;
- l'association pipéracilline–tazobactam a certes de meilleurs paramètres PK-PD que le précédent, mais nettement inférieur au C3G sur les entérobactéries, conduisant à prescrire des doses élevées et surtout à l'administrer en 4 injections par jour. Pipéracilline–tazobactam reste actif sur 70 à 80 % des E-BLSE ce qui est un avantage, mais pourrait favoriser l'émergence de souches productrices de carbapénèmases ;
- les céphalosporines outre l'absence d'activité sur les entérocoques, les E-BLSE et les anaérobies (imposant l'association du métronidazole) promeuvent l'émergence de E-BLSE.

Infection à *Helicobacter pylori* [11,12]

Plusieurs recommandations ont déjà été publiées concernant la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) chez l'enfant. La diminution importante de l'efficacité du traitement d'éradication de cette bactérie,

liée principalement à l'émergence de souches bactériennes résistantes, a conduit à revoir les anciennes recommandations pédiatriques. Ces nouvelles recommandations sont applicables uniquement chez les sujets de moins de 18 ans et dans les pays européens et Nord américains. Pour éviter les échecs d'éradication et l'émergence de résistances bactériennes, il est essentiel de tenir compte des résultats de l'antibiogramme lorsqu'il est disponible, et d'insister sur la bonne observance du traitement. Un taux d'éradication satisfaisant n'est obtenu que si plus de 90 % du traitement prescrit a été ingéré.

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Le Goff J, Laurent F. Approches moléculaires multiplex dans les gastroentérites. *La lettre de l'infectiologue*. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/23506.pdf>.
- [2] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(1):132–52 [file:///Users/Robert/Downloads/2014_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_Gastroenteritis_in_children_in_Europe.pdf].
- [3] Gendrel D, Cohen R. Diarrhées bactériennes et antibiotiques. *Arch Pediatr* 2008;15(Suppl. 2):S93–6.
- [4] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66(7):e1–48.
- [5] American Academy of Pediatrics. *Clostridioides difficile* (formerly *Clostridium difficile*). In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red Book: 2021–24 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 271–5.
- [6] <https://www.pasteur.fr/fr/file/43720/download>.
- [7] The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020. *EFSA J* 2022;20(3):7209 [http://www.efsa.europa.eu/efsajournal/].
- [8] van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(Suppl. 2):S1–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>.
- [9] American Academy of Pediatrics. Antiparasitic drugs. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red Book: 2021–24 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2022. p. 949–89.
- [10] Montravers P, Dupont H, Leone M, et al. Prise en charge des infections intraabdominales. *Anesth Reanim* 2015;1:75–99 [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352580014000112?via%3DIihub].
- [11] Kalach N, Bellaïche M, Raymond J. *Helicobacter pylori* chez l'enfant : diagnostic et traitement. <https://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/helicobacter-pylori-chez-lenfant> [http://www.helicobacter.fr/wp-content/uploads/2022/01/Diagnostic-et-traitement-de-linfection-%C3%A0-Helicobacter-pylori-chez-%E2%80%99enfant.pdf].
- [12] American Academy of Pediatrics. *Helicobacter pylori* infections. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red Book: 2021–24. Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 357–63.

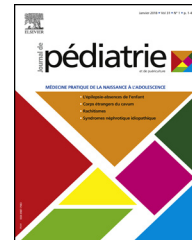


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Antibiothérapie des infections cutanées[☆]

Antimicrobial treatment of skin and soft tissue infections



Y. Gillet^{a,b,c}, M. Lorrot^{a,d,e}, P. Minodier^{a,f},
A. Ouziel^{a,c}, H. Haas^{a,g}, R. Cohen^{a,h,*,i,j}

^a Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Paris, France

^b Faculté de médecine Lyon Est, université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France

^c Service d'urgences et de réanimation pédiatrique, hôpital Femme-Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, Lyon, France

^d Université Paris VII, Paris, France

^e Service de pédiatrie générale et aval des urgences, hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

^f Service de pédiatrie, hôpital Nord, AP-HM, Marseille, France

^g Service de pédiatrie néonatalogie, centre hospitalier Princesse Grace, Monaco, Monaco

^h Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

ⁱ Service de pédiatrie générale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^j Université Paris-Est, Créteil, France

MOTS CLÉS

Antibiothérapie ;
Infections cutanées ;
Enfant

Résumé Les infections cutanées bactériennes sont fréquentes chez l'enfant et ne nécessitent pas toujours une antibiothérapie par voie générale notamment pour les formes superficielles. Le lavage (à l'eau et au savon) et le rinçage soigneux de la lésion sont alors les points clés du traitement. Une analyse sémiologique doit précéder toute décision thérapeutique pour évaluer la pertinence de l'antibiothérapie, la nécessité ou non d'un drainage qui peut être spontané ou chirurgical et l'existence éventuelle de signes toxiques qui constituent toujours des signes de gravité. Les germes les plus fréquemment en cause chez l'enfant sont *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*. En raison de la faible incidence des *S. aureus* résistants à la méthicilline en France (< 10 %), l'antibiothérapie de première intention est l'amoxicilline-acide clavulanique à laquelle on pourra ajouter un traitement anti-toxinique comme la clindamycine pour les patients présentant des signes toxiques manifestes.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Version française de l'article : Gillet Y, Lorrot M, Minodier P, Ouziel A, Haas H, Cohen R. Antimicrobial treatment of skin and soft tissue infections. *Infect Dis Now* 2023;53(8S):104787. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant.

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

KEYWORDS

Antibiothérapie;
Antibiotic therapy;
Children;
Skin infections

Summary Bacterial skin infections are common in children, and frequently do not require systemic antibiotic therapy, particularly for superficial forms. In these cases, washing (with soap and water) and careful rinsing of the lesion are the key points of treatment. A semiotic analysis must precede any therapeutic decision to assess the appropriateness of antibiotic therapy, need for drainage (which may be spontaneous or surgical) and possible existence of symptoms related to toxin production, which are frequent signs of severity. The bacterial species most frequently implicated in children are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. Given the low incidence of methicillin-resistant *S. aureus* in France (< 10%), the first-line antibiotic treatment is amoxicillin-clavulanate, to which an anti-toxin treatment such as clindamycin may be added for patients with overt toxin signs.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les infections cutanées sont parmi les plus fréquentes des infections bactériennes de l'enfant. Elles ont fait l'objet, en 2019, de recommandations de bonne pratique de la HAS auxquelles le GPIP a contribué [1]. Les préconisations qui suivent sont conformes à ces recommandations mais tiennent compte de la non-disponibilité de certaines molécules en pédiatrie (céfadroxyl, josamycine notamment) de l'évolution des connaissances et de certaines évolutions épidémiologiques. Certaines molécules proposées n'ont pas l'AMM en France pour les infections cutanées en pédiatrie. Néanmoins, elles ont à la fois l'AMM dans ces indications chez l'adulte et en pédiatrie pour d'autres indications, avec des posologies et une tolérance connues. De plus, un certain nombre de situations cliniques n'avaient pas été abordées.

Du fait de leur caractère très souvent superficiel, ces infections, bien que bactériennes, ne nécessitent pas toujours une antibiothérapie générale car le lavage au savon et surtout le rinçage soigneux permettent une élimination très efficace des bactéries impliquées. Ce lavage, avec utilisation d'un détergent (savon), élimine les squames et les croûtes mais détruit également les lipides composant la paroi des bactéries. Il devra donc être systématiquement prescrit dès lors qu'il existe une lésion superficielle. De même, en cas de lésions abcédées, c'est le drainage du pus, qu'il soit spontané ou chirurgical, qui permettra la guérison bien plus que l'antibiothérapie qui, dans ce cas, diffusera très mal au sein du pus. Pour les impétigos, l'antibiothérapie locale doit être privilégiée car elle est efficace et son impact écologique est moindre puisqu'elle ne diffuse pas dans les microbiotes digestifs, rhino, et oropharyngés. Les infections cutanées ne doivent cependant pas être négligées car elles peuvent parfois évoluer vers des situations gravissimes associant des lésions de nécrose étendue et/ou un syndrome de choc toxique de pronostic redoutable. La peau peut également constituer la porte d'entrée pour des infections profondes, notamment staphylococques.

Malgré le caractère visible des lésions, le diagnostic précis des infections cutanées peut être difficile et est sujet à de fréquents désaccords entre médecins. Dans ce guide, les infections de l'épiderme, croûteuses ou bulleuses, sans atteinte du derme profond (c'est-à-dire, érythème ne dépassant pas la lésion de plus de 2–3 cm) sont désignées sous le terme d'impétigo. Les dermo-hypodermes simples se traduisent par un érythème plus ou moins étendu, sensible au toucher et peu induré alors que les

dermo-hypodermes nécrosantes sont caractérisées par un érythème très induré, très douloureux à la fois à la pression et spontanément, cette induration douloureuse dépassant souvent la taille de l'érythème ce qui traduit une extension en profondeur. Or, l'atteinte des couches profondes du derme entraîne le plus souvent une altération importante de la vascularisation et donc des lésions de nécrose. Les signes d'atteinte profonde et de nécrose, très souvent associés, constituent toujours des signes de gravité. Les signes généraux (fièvre, asthénie) sont constants et marqués dans ce dernier cas. Enfin, le terme d'abcès cutané désigne une lésion bien limitée, initialement dure et douloureuse et évoluant vers la fluctuation qui traduit la transformation purulente. L'abcès se fistulise souvent spontanément (les manipulations intempestives, sources de complications, sont proscrites) avec issue de pus et, si le drainage du pus est complet, il s'agit d'un mode de guérison.

Les bactéries impliquées sont rarement les germes commensaux « vrais » de la peau (staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries, *Propionibacterium*) peu virulents. Les infections cutanées sont le plus souvent dues à deux hôtes intermittents de la peau qui, eux, possèdent des facteurs de virulence très nombreux : *Staphylococcus aureus* (SA) et *Streptococcus pyogenes* ou streptocoque du groupe A (SGA). Il conviendra cependant d'être vigilant en cas d'infection faisant suite à une inoculation chez l'enfant immunodéprimé et en cas de localisation particulière, notamment dans la région périnéale. Dans ces derniers cas, d'autres bactéries peuvent être impliquées telles que les *enterobacterales*, les anaérobies ou les *Pseudomonas*. En dehors de ces situations très particulières, l'antibiothérapie devra donc cibler SA et SGA, d'autant qu'ils sont assez fréquemment associés [2]. Le SGA est constamment sensible aux bêta-lactamines (amoxicilline et céphalosporines) et, le plus souvent, sensible aux macrolides, à la clindamycine (données CNR 2020 : < 7 % de résistance aux macrolides) et au cotrimoxazole. Le profil de tolérance de cette dernière molécule est cependant moins favorable avec, d'une part, le risque d'atteinte hématologique (leucopénie) et, d'autre part, le risque de nécrolyse épidermique toxique. Ces risques, bien qu'exceptionnels, doivent être mis en balance avec l'utilité de l'antibiothérapie par voie générale qui n'est indispensable que dans les infections graves. Un avis spécialisé est souvent utile dans ces situations. En France, la majorité (90 %) des souches de SA est sensible à la méticilline

Tableau 1 Traitement de première intention et alternatives en cas d'allergie.

Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Commentaires
Impétigo Cibles bactériennes <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> Si impétigo localisé (croûteux ou bulleux) (surf. cutanée < 2 % < 5 sites lésionnels) Si impétigo étendu ou profond (> 5 sites lésionnels) ou Extensif ou Immunodéprimé	Soins d'hygiène à l'eau et savon et ATB locale par mupirocine 3 fois/j Pendant 7 jours Pas d'antibiothérapie générale Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO ² en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 7 jours ou	Soins d'hygiène à l'eau et savon et ATB locale par acide fusidique 3 fois/j pendant 7 jours Cefalexine^a 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 2 g/jour) Clarithromycine 15 mg/kg/jour PO En 2 prises journalières Max 500 mg ×2/j Pendant 7 jours Clindamycine^b 30 mg/kg/j PO en 3 prises pendant 7 jours (max 1800 mg/j) Pendant 7 jours Cotrimoxazole^c 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole PO en 2 prises (max 1600 mg/jour) Pendant 7 jours	Nettoyage et détergence sont toujours utiles, souvent suffisants L'antibiothérapie locale doit être privilégiée à chaque fois que possible Prise en charge dermatose sous-jacente (eczéma notamment) Éviction scolaire 72 h si lésions non couvertes
Furoncle « simple » et abcès cutané Cible bactérienne <i>S. aureus</i> Production LPV fréquente (> 90 % si récidivant) : à ne pas rechercher ! Furoncle « à risque » : taille > 5 cm ; dermo-hypodermite associée ; <i>S. systémiques</i> ; âge < 1 an ; comorbidité ; drainage difficile ; localisation face ; absence de réponse au drainage initial	Pas d'ATB Pansements humides incision et drainage si nécessaire Soins locaux (cf. supra) et Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 7 j ou Cefalexine 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 2 g/jour) Pendant 7 jours	Pas d'ATB Pansements humides incision et drainage si nécessaire Soins locaux (cf. supra) Et Si âge < 6ans Cotrimoxazole 30 mg/kg/j PO de sulfaméthoxazole en 2 prises (max 1600 mg/jour) Pendant 7 jours Si âge > 6 ans ^a Clindamycine 30 mg/kg/j PO en 3 prises Pendant 7 jours (max 1800 mg/j)	Antibiothérapie peu utile si drainage correct Avis infectiologue pour décontamination si forme récidivante Pas d'adaptation si guérison clinique après drainage (même si SARM) Pas de forme sirop de Clindamycine en France ^a

Tableau 1 (Continued)

Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Commentaires
Autres Panaris Cible bactérienne <i>S. aureus</i>	Pansements humides ± Incision + drainage éventuels Pas d'antibiotique		Herpès simplex virus peut donner des pseudo-panaris
Tourniole [5] (Panaris péri-unguéal sans lésion de l'ongle) Cibles bactériennes <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> Faire TDR SGA sur le pus	Pansements humides Si TDR SGA + Amoxicilline 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 3 g/jour) pendant 7 jours Si TDR SGA– Pas d'antibiotique Pansements humides ± Incision + drainage éventuels	Pansements humides Si TDR SGA + Cefalexine 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 2 g/jour) Pendant 7 jours ou Clindamycine 30 mg/kg/j PO en 3 prises Pendant 7 jours (max 1800 mg/j) Cefalexine 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 2 g/jour) Pendant 7 jours Si âge < 6ans Cotrimoxazole 30 mg/kg/j PO de sulfaméthoxazole en 2 prises (max 1600 mg/jour) Pendant 7 jours Si âge > 6 ans ^a Clindamycine 30 mg/kg/j PO en 3 prises Pendant 7 jours (max 1800 mg/j) Céfazoline 150 mg/kg/j en 3 IVL ou Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL Pendant 10 jours	La forme la plus fréquente de panaris dans l'enfance Si le TDR est positif, incision et drainage le plus souvent inutiles Antibiothérapie suffisante
Dermo hypodermite sans signe toxinique, sans nécrose Cibles bactériennes <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> Sans facteur de risque ^a et sans signe clinique de gravité Avec facteurs de risque ^a ou signes de gravité	Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO En 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) pendant 7 jours Amox-ac. clav 100 mg/kg/j en 3 IV/jour Puis relais per os rapide (dès l'amélioration clinique en moyenne 2–3 jours)	Cefalexine 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 2 g/jour) Pendant 7 jours Si âge < 6ans Cotrimoxazole 30 mg/kg/j PO de sulfaméthoxazole en 2 prises (max 1600 mg/jour) Pendant 7 jours Si âge > 6 ans ^a Clindamycine 30 mg/kg/j PO en 3 prises Pendant 7 jours (max 1800 mg/j) Céfazoline 150 mg/kg/j en 3 IVL ou Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL Pendant 10 jours	Facteurs de risque^a : altération de l'état général ; âge (< 1 an) ; immunodépression ; lésion étendue ou d'évolution rapide ; échec d'une antibiothérapie orale ; présomption d'une localisation secondaire (arthrite...) ; mauvaise compliance thérapeutique

Tableau 1 (Continued)			
Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Commentaires
Dermo hypodermite avec syndrome toxinique Cibles bactériennes <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Amox-ac. clav 150 mg/kg/j en 3 IVL + Clindamycine^W 40 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL	Céfazoline 150 mg/kg/j en 3 IVL + Clindamycine^W 40 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL	Si allergie aux céphalosporines Ou SARM Avis infectiologue En cas d'infection nécrosante : débridement chirurgical en urgence Avis spécialisé
Dermohypodermite nécrosante Fasciite nécrosante Co-infections fréquentes avec <i>Pseudomonas</i> et/ou entérobactéries si formes nécrosantes ou sur terrain immunodéprimé	Piperacilline-tazobactam 300 mg/kg/j IVL en 4 injections + Clindamycine^W 40 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL	Céfépime 150 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL = alternative en cas d'allergie pénicilline + Amikacine 20–30 mg/kg/j en 1 IVL 30' + Métronidazole 30 mg/kg/j En 3 injections Pendant 10 à 20 jours	Adaptation en fonction des prélèvements En cas de choc toxinique : discuter immunoglobulines polyvalentes (2 g/kg/j) Prophylaxie des sujets contacts si présence d'un sujet à risque dans l'entourage proche http://www.sante.gouv.fr/avis-et-rapports-du-cshpf.html Débridement chirurgical en urgence
Dermo hypodermite post-chirurgicale (abdomen, périnée) : cibles bactériennes ; polymicrobiennes ; <i>S. pyogenes</i> ; <i>S. aureus</i> ; entérobactéries ; <i>Pseudomonas</i> ; anaérobies...	Piperacilline-tazobactam 300 mg/kg/j IVL en 4 injections + Amikacine 20–30 mg/kg/j en 1 IVL 30' 3 jours Durée totale du traitement = 10–20 jours	Cefalexine 50 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 2 g/jour) Pendant 7 à 10 jours ou Cotrimoxazole^Z 30 mg/kg/j PO en 2 prises (max 1600 mg/jour) Pendant 7 jours	Pas d'intérêt des traitements anti-toxiques Pas de recherche de portage Pas de décontamination
Épidermolyse aiguë staphylococcique Décollements localisés (< 20 %) Signes généraux modérés ou absents Cible bactérienne <i>Staphylococcus aureus</i> (producteur d'exfoliatine)	Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 10 jours		

Tableau 1 (Continued)

Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Commentaires
Érythème migrans Cible bactérienne <i>Borrelia burgdorferi</i>	Si < 8 ans Amoxicilline 50 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 14 jours Si > 8 ans Doxycycline 4 mg/kg/j PO en 2 prises (max 200 mg/jour) Pendant 14 à 21 jours	Si allergie pénicilline et céphalosporine : Azithromycine 20 mg/kg/j PO en 1 prise (max 500 mg/jour) Pendant 10 jours ou Doxycycline^{zz} 4 mg/kg/j PO en 2 prises (max 200 mg/jour) Pendant 14 à 21 jours	Pas de traitement systématique des morsures de tiques Tableau 2
Infection périnéale (Anite) [6] Cible bactérienne <i>S. pyogenes</i>	TDR SGA anal Si + Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 10 jours	Cefpodoxime 8 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 400 mg/j) Pendant 10 jours	TDR anal systématique Traitement antibiotique uniquement si positif La pénicilline V et l'amoxicilline donnent de moins bons résultats en termes de récives que les antibiotiques résistants aux β-lactamases (co-infection)
Folliculite Cible bactérienne <i>S. aureus</i>	Pas d'ATB	Pas d'ATB	

Clindamycine si souches Clinda S et Ery S, sinon linézolide. La prescription de doxycycline est possible avant l'âge de 8 ans pour une durée de traitement < 3 semaines. Le gras signifie l'importance pour bien distinguer les pathologies et les traitements afférents.

^a L'allergie croisée entre les pénicillines et la céfalexine est rare mais possible. À éviter en cas d'allergie sévère avant un examen allergologique.

^b En France, la clindamycine orale n'est disponible que sous forme de comprimés et ne peut donc être administrée qu'après l'âge de 6 ans.

^c Le cotrimoxazole est susceptible de provoquer des réactions cutanées sévères (syndrome de Lyell) et doit donc être réservé aux allergies sévères en l'absence d'alternatives thérapeutiques. De plus, il n'est pas recommandé avant l'âge d'un mois.

Tableau 2 Morsures pédiatrie.

Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Commentaires
Morsures de chien, de chat Cibles bactériennes <i>Pasteurella</i> <i>Anaérobies</i> <i>S. aureus</i> <i>Capnocytophaga</i> sp. (chien)	Ne traiter que si facteurs de risque* Amox-ac. Clav 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 3 à 7 jours selon l'évolution	Ne traiter que si facteurs de risque* Doxycycline^{zz} 4 mg/kg/j PO en 2 prises (max 200 mg/jour) Pendant 3 à 7 jours selon l'évolution	* Facteurs de risque : morsure de chat ; localisation de la morsure : face, proximité d'un tendon, d'une articulation, parties génitales ; morsure profonde ; morsure délabrante terrain : immunodéprimé ; asplénique (<i>Capnocytophaga</i>) Prophylaxie du tétanos et de la rage en fonction du contexte (avis centres antirabiques) Prophylaxie de l'hépatite B en fonction du contexte
Morsures humaines Cibles bactériennes <i>Anaérobies</i> <i>S. aureus</i>	Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 5 jours	Doxycycline^{zz} 4 mg/kg PO en 2 prises (max 200 mg/jour) Pendant 5 jours	
Morsures de vipère Lésions potentiellement nécrotiques	Amox-ac. clav 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) Pendant 7 jours uniquement si envenimation Arrêt du traitement si pas de signe d'envenimation		Discuter Viperfav [®] si envenimation
Morsures de tiques Cible bactérienne <i>B. burgdorferi</i>	Antibioprofylaxie systématique non recommandée		*L'antibioprofylaxie peut être discutée, en zone d'endémie, chez des sujets avec un risque élevé de contamination (piqûres multiples et durée d'attachement présumée supérieure à 48–72 h)

Amox-ac. clav : amoxicilline-acide clavulanique ; PO : per os ; IVL : intraveineuse lente ; TDR : test de diagnostic rapide ; W : clindamycine si souche Clinda S et Ery S, sinon linézolide ; Y : la clindamycine n'existe que sous forme comprimé, donc à partir de 6 ans ; Z : à partir de l'âge d'un mois ; Zz : doxycycline possible avant 8 ans.

(SASM) mais elles produisent une bêta-lactamase (pénicilline) responsable de la résistance du SA à l'amoxicilline. Ces souches de SASM sont sensibles aux pénicillines M, aux céphalosporines de 1^{re} ou seconde génération et également à l'association amoxicilline + acide clavulanique car l'acide clavulanique inhibe l'action de la bêta-lactamase. Les patients allergiques aux bêta-lactamines et les infections dues au SARM pourront être traités par la clindamycine ou le cotrimoxazole avec pour ce dernier les mêmes précautions qu'énoncées plus haut (données CNR 2022 : pour SASM : 15 % de résistance à la clindamycine, 12 % au sulfaméthoxazole-triméthoprime ; pour SARM 24 % de résistance à la clindamycine, 13 % au sulfaméthoxazole-triméthoprime). Par voie orale, l'association amoxicilline + acide clavulanique (AAC), du fait de ses excellentes propriétés pharmacocinétiques dans le tissu cutané, sera le choix préférentiel en cas d'infections pour lesquelles une antibiothérapie générale est indiquée. En effet, par voie orale, les pénicillines M ne permettent pas d'atteindre les critères prédictifs d'efficacité pharmacocinétiques-pharmacodynamiques et la seule céphalosporine orale

disponible est la céfalexine. Ce choix d'une bêta-lactamine en première intention peut paraître contradictoire avec certaines recommandations issues notamment de publications nord-américaines. Ceci s'explique par l'épidémiologie propre des États-Unis, du Canada mais aussi de certains pays du pourtour méditerranéen qui sont confrontés à de véritables épidémies d'infections communautaires à SA résistants à la méticilline (SARM) et qui peuvent alors représenter jusqu'à 60 % des souches. Cette incidence très élevée de SARM communautaires est néanmoins en diminution dans la plupart des pays. Excepté dans le cas d'abcès primitifs qui vont guérir par drainage, la prévalence de ces SARM est nettement moins élevée en France (< 10 %) et est aussi en régression. Cette incidence basse ne justifie donc pas l'utilisation en première intention d'antibiotique actif sur les SARM [1–3]. Le dernier point à prendre en considération dans le traitement des infections cutanées est l'existence ou non de signes toxiques. En effet, aussi bien le SGA que le SA ont la capacité de produire de grandes quantités d'exotoxines qui peuvent avoir des propriétés nécrosantes locales comme la leucocidine de Pantone-Valentine (LPV),

des propriétés super-antigéniques (responsables d'une production massive de cytokines entraînant un retentissement hémodynamique et viscéral), les deux types de toxines pouvant être associées [4]. L'implication de ces toxines sera évoquée devant l'association d'une infection cutanée avec des signes de nécrose extensive et/ou une érythrodermie généralisée scarlatiniforme et/ou une instabilité hémodynamique pouvant aller jusqu'au choc avec défaillance multiviscérale [4]. En cas de signes toxiques, l'adjonction au traitement initial d'un antibiotique à activité anti-toxinique comme la clindamycine est recommandée [1–3], la gravité potentielle imposant de débiter par voie injectable. La persistance d'une activité anti-toxinique en cas de souche résistante à la clindamycine ou de souche présentant un risque de résistance inductible (souche Clinda S mais résistante à l'érythromycine) est très discutée. Dans les cas d'infections à SA résistant à la clindamycine et/ou à l'érythromycine, l'alternative anti-toxinique la plus logique est l'utilisation du linézolide, y compris chez le jeune enfant (hors AMM dans ce cas mais justifié par la gravité de ces infections). Malgré ses excellentes propriétés pharmacocinétiques et son effet anti-toxinique certain, la rifampicine doit être évitée en première intention du fait de sa sensibilité aux forts inocula et du risque d'acquisition rapide de résistances. Dans ces infections graves, l'antibiothérapie seule est insuffisante et devra toujours être complétée par des mesures symptomatiques de réanimation, un débridage chirurgical s'il est possible et parfois par l'utilisation de traitement complémentaire par des immunoglobulines IV.

Le **Tableau 1** suivant reprend les différentes situations avec le traitement de première intention et les alternatives possibles en cas d'allergie. Il prend en compte les dernières recommandations de la HAS publiées en 2019 [1].

Le **Tableau 2** montre les choix antibiotiques en cas de piqûres/morsures.

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] HAS — prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. <https://www.has-sante.fr/jcms/c.2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes> (cited 6/09/23).
- [2] Lorrot M, Bourrat E, Doit C, et al. Superficial skin infections and bacterial dermohypodermatitis. *Arch Pediatr* 2014;2:906–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.04.007>.
- [3] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147–59, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu296>.
- [4] Bidet P, Bonacorsi S. *Streptococcus pyogenes* pathogenic factors. *Arch Pediatr* 2014;21 Suppl. 2:S54–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)72261-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(14)72261-4).
- [5] Jung C, Amhis J, Levy C, Salabi V, et al. Group A streptococcal paronychia and blistering distal dactylitis in children: diagnostic accuracy of a rapid diagnostic test and efficacy of antibiotic treatment. *Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9(6):756–9, <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piz079>.
- [6] Cohen R, Levy C, Bonacorsi S, et al. Diagnostic accuracy of clinical symptoms and rapid diagnostic test in group A streptococcal perianal infections in children. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):267–70, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu794>.

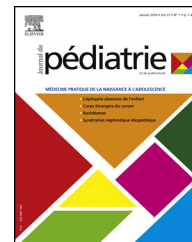


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

L'antibiothérapie des infections ostéoarticulaires en 2023 : propositions du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP)[☆]



Antibiotic therapy for osteoarticular infections in 2023: Proposals from the Pediatric Infectious Pathology Group (GPIP)

M. Lorrot^{a,b,c}, Y. Gillet^{c,d,e}, R. Basmaci^{c,f,g},
C. Bréhin^{c,h}, M.-A. Dommergues^{c,i}, M. Favier^{c,j},
E. Jeziorski^{c,k}, L. Panetta^{c,d,e}, D. Pinquier^{c,l},
A. Ouziel^{c,d,e}, E. Grimprel^{a,b,c}, R. Cohen^{c,m,n,o,*}

^a Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes (CRIOAc Pitié-Trousseau), Paris, France

^b Sorbonne Université, Paris, France

^c Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^d Faculté de médecine Lyon Est, université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France

^e Service des urgences pédiatriques et des soins intensifs, hôpital Femme–Mère–Enfant, hospices civils de Lyon, Lyon, France

^f Service de pédiatrie-urgences, hôpital Louis-Mourier, Colombes, France

^g Inserm, IAME, université Paris Cité et université Sorbonne Paris Nord, 75018 Paris, France

^h Pédiatrie générale, CHU de Toulouse, France

ⁱ Service de pédiatrie, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

^j Service urgences posturgences pédiatriques, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^k Service urgences posturgences pédiatriques, PCCEI, CeRéMAIA, université de Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France

^l Département de médecine intensive néonatale et pédiatrique, université de Normandie, Unirouen, Inserm U1245, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France

^m Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104789>.

[☆] Version française de l'article Lorrot M, Gillet Y, Basmaci R, et al. Antibiotic therapy for osteoarticular infections in 2023: Proposals from the Pediatric Infectious Pathology Group (GPIP). *Infect Dis Now*. 2023;53(85):104789. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant. ACTIV, 31, rue Le-Corbusier, 94000 Créteil, France.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.04.002>

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

ⁿ Centre hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France^o ACTIV, Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne, Créteil-des-Fossés, France**MOTS CLÉS**Ostéomyélite ;
Arthrite ;
S. aureus ;
K. kingae

Résumé La plupart des infections ostéo-articulaires (IOA) surviennent par voie hématogène, touchent les enfants de moins de 5 ans et comprennent l'ostéomyélite, l'arthrite septique, l'ostéo-arthrite et la spondylodiscite. Un diagnostic précoce et un traitement rapide sont nécessaires pour éviter les complications. Les enfants chez lesquels on suspecte une IOA doivent être hospitalisés dès le début du traitement. Le drainage chirurgical est indiqué chez les patients souffrant d'arthrite septique ou d'abcès périostique. *Staphylococcus aureus* est impliqué dans l'IOA chez les enfants de tous âges ; *Kingella kingae* est un agent pathogène très commun chez les enfants de 6 mois à 4 ans. Le Groupe français d'infectiologie pédiatrique recommande une antibiothérapie empirique avec une couverture appropriée contre les *S. aureus* sensibles à la méthicilline. *S. aureus* (MSSA) avec de fortes doses (150 mg/kg/j) de céfazoline intraveineuse. Chez la plupart des enfants présentant une IOA non compliquée présentant une évolution favorable (disparition de la fièvre et de la douleur), une antibiothérapie intraveineuse courte pendant 3 j peut être suivie d'un traitement oral. En l'absence d'identification bactériologique, le relais oral se fait avec l'association amoxicilline/clavulanate (80 mg/kg/j d'amoxicilline) ou la céfalexine (150 mg/kg/j). Si l'espèce bactérienne est identifiée, l'antibiothérapie sera adaptée à la sensibilité aux antibiotiques. La durée totale minimale de l'antibiothérapie doit être de 14 j pour les arthrites septiques, de 3 semaines pour les ostéomyélites et de 4 à 6 semaines pour les ostéoarthrites du bassin, les spondylodiscites et les ostéoarthrites plus sévères, ainsi que celles qui évoluent lentement sous traitement ou qui présentent une pathologie sous-jacente (nouveau-né, nourrisson de moins de 3 mois, patients immunodéprimés). Le traitement de la spondylodiscite et de l'IOA sévère nécessite un avis orthopédique systématique.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDSOsteomyelitis;
Arthritis;
S. aureus;
K. kingae

Summary Most osteoarticular infections (OAI) occur via the hematogenous route, affect children under 5 years of age old, and include osteomyelitis, septic arthritis, osteoarthritis and spondylodiscitis. Early diagnosis and prompt treatment are needed to avoid complications. Children with suspected OAI should be hospitalized at the start of therapy. Surgical drainage is indicated in patients with septic arthritis or periosteal abscess. *Staphylococcus aureus* is implicated in OAI in children at all ages; *Kingella kingae* is a very common causative pathogen in children from 6 months to 4 years old. The French Pediatric Infectious Disease Group recommends empirical antibiotic therapy with appropriate coverage against methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) with high doses (150 mg/kg/d) of intravenous cefazolin. In most children presenting uncomplicated OAI with favorable outcome (disappearance of fever and pain), short intravenous antibiotic therapy during 3 days can be followed by oral therapy. In the absence of bacteriological identification, oral relay is carried out with the amoxicillin/clavulanate combination (80 mg/kg/d of amoxicillin) or cefalexin (150 mg/kg/d). If the bacterial species is identified, antibiotic therapy will be adapted to antibiotic susceptibility. The minimum total duration of antibiotic therapy should be 14 days for septic arthritis, 3 weeks for osteomyelitis and 4–6 weeks for OAI of the pelvis, spondylodiscitis and more severe OAI, and those evolving slowly under treatment or with an underlying medical condition (neonate, infant under 3 months of old, immunocompromised patients). Treatment of spondylodiscitis and severe OAI requires systematic orthopedic advice.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La plupart des infections ostéo-articulaires (IOA) de l'enfant surviennent par voie hématogène, avec 2 germes prédominants : *Staphylococcus aureus*, à tout âge, et *Kingella kingae*, de 6 mois à 4 ans. Elles peuvent également être causées par le streptocoque du groupe A (SGA ou *Strepto-*

coccus pyogenes) et, plus rarement, par le pneumocoque ou le meningocoque.

Les streptocoques du groupe B (*Streptococcus agalactiae*) et *Escherichia coli* sont responsables de l'IOA chez les nourrissons de moins de 3 mois, et *Salmonella sp.* de

Tableau 1 Antibiothérapie probabiliste pour les infections ostéoarticulaires communautaires chez l'enfant.

Situations cliniques et Objectif bactériologique	Régimes recommandés	Alternatives (contre-indications du traitement préféré)	Commentaires
Ostéomyélite, spondylodiscite, arthrite	Céfazoline (IV) 150 mg/kg/j en 4 doses fractionnées	En cas d'allergie aux bêta-lactamines :	Avant de commencer les antibiotiques (même si l'enfant n'est pas fébrile) : – 2 hémocultures aérobie (volume prélevé adapté au poids)
Enfants > 3 mois <i>S. aureus</i> sensible à la méthicilline (MSSA) <i>K. kingae</i> (KK) majorité entre 6 mois et 4 ans Après 4 ans <i>S. aureus</i> essentiellement	<u>Durée de l'antibiothérapie IV</u> : 3 j avec relais oral de l'antibiothérapie à J4 si évolution favorable <u>Adaptation du traitement antibiotique en cas d'identification d'une bactérie</u> <u>Antibiothérapie orale de relais en l'absence de documentation</u> : Amox/Clav 80 mg/kg/j d'amoxicilline. En 3 doses fractionnées ou céfalexine 150 mg/kg/j en 3 doses fractionnées <u>Durée totale minimale de l'antibiotique</u> (IV ± PO) : 14 j pour l'arthrite 3 semaines pour l'ostéomyélite 4–6 semaines pour la spondylodiscite	Les enfants 6 mois–4 ans (KK, SASM) : Cotrimoxazole (IV) 60 mg/kg/j SMZ en 2 doses fractionnées Enfants > 4 ans (principalement SASM) : ou Clindamycine (IV) 40 mg/kg/j en 3 doses fractionnées ou Cotrimoxazole (IV) 60 mg/kg/j SMZ en 2 doses fractionnées ou Vancomycine (IV)* 60 mg/kg/j Divisé en 4 IV (perfusion de 1 heure) ou IV continue après une dose de charge de 15 mg/kg en perfusion d'une heure, suivie d'une dose d'entretien de 60 mg/kg/j	Évacuation et prélèvement du pus (abcès, liquide articulaire) L'inoculation directe dans un flacon d'hémoculture améliore le diagnostic bactériologique. Chez les enfants de plus de 4 ans, oxacilline et cloxacilline (<i>efficace uniquement sur les SASM</i>) 200 mg/kg/j en 4 doses IV divisées Selon les données du Centre national de référence staphylococcique français, 5 % des souches de <i>S. aureus</i> sont des SARM (prévalence plus élevée à Mayotte, sur le pourtour méditerranéen, y compris en Afrique du Nord). Si tous les <i>S. aureus</i> Meti-S sont sensibles à la vancomycine, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont médiocres et le taux de guérison clinique n'est pas optimal. La résistance au cotrimoxazole et à la clindamycine n'est pas optimale Clindamycine pour SASM n'est pas négligeable : – R clindamycine dans 15 % des cas (24 % en cas de MRSA) – <i>Kingella kingae</i> est sensible aux bêta-lactamines et au cotrimoxazole, mais naturellement résistant à la clindamycine et à la vancomycine

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques et Objectif bactériologique	Régimes recommandés	Alternatives (contre-indications du traitement préféré)	Commentaires
Drépanocytose	Céfotaxime (IV)	Conseils de spécialistes	Choix du céfotaxime plutôt que de la ceftriaxone en raison de : – de meilleurs paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour la SASM Pas de toxicité biliaire ni de risque d’anémie hémolytique
Salmonella sp. <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	300 mg/kg/j en 4 doses fractionnées Relais oral et durée : conseil spécialisé Relais oral : Si <i>Salmonella. sp</i> sensible à la ciprofloxacine Ciprofloxacine 45 mg/kg/j en 2 ou 3 doses fractionnées		Éviter la ciprofloxacine comme traitement probabiliste initial
Patient < 3 mois <i>S. agalatae</i> (groupe B streptocoques) SASM <i>E. coli</i>	Céfotaxime (IV) 200 mg/kg/j en 4 doses fractionnées + Gentamicine (IV) 6 mg/kg/j comme 1 SIV/j (300) pendant 48 h		Conseils de spécialistes
Patient atteint d’une septicémie sévère évoquant une IOA toxigénique (septicémie grave, éruption cutanée, infection multifocale, thrombose veineuse, myosite) <i>S. aureus</i> LPV <i>S. pyogenes</i>	Durée IV (7 à 14 j) et relais oral : Conseils de spécialistes Céfazoline (IV) 150 mg/kg/j en 4 doses fractionnées + Clindamycine (IV) 40 mg/kg/j en 3 doses fractionnées + Vancomycine (IV) 60 mg/kg/j Divisé en 4 injections, (1 heure perfusion) ou IV en continu après une dose de charge de 15 mg/kg en perfusion d’une heure, suivie d’une dose d’entretien de 60 mg/kg/j <i>IV en durée et PO en relais</i>	Conseils de spécialistes	Adapter l’antibiothérapie aux bactéries isolées. Arrêt de la vancomycine en l’absence de SARM.

l’IOA chez les drépanocytaires. Les infections peuvent toucher la métaphyse des os longs, à proximité de la plaque de croissance (ostéomyélite), la cavité articulaire (arthrite septique), le corps vertébral ou l’arc postérieur de la vertèbre (spondylodiscite). L’ostéoarthrite combine l’ostéomyélite et l’arthrite, et survient le plus souvent chez les nourrissons de moins de 18 mois.

Chez les enfants plus âgés, les réseaux vasculaires épiphysaires et métaphysaires sont séparés, mais l’infection

de la partie intra-articulaire de la métaphyse peut se fistuliser dans l’articulation et générer de l’ostéoporose. Chez les enfants plus âgés, les réseaux vasculaires épiphysaire et métaphysaire sont séparés, mais l’infection de la partie intra-articulaire de la métaphyse peut se fistuliser dans l’articulation et générer une arthrite.

Dans la phase initiale de l’IOA, les principaux risques sont une septicémie grave (avec *S. aureus* ou *S. pyogenes*) et/ou des complications suppuratives (arthrite, abcès

Tableau 2 Adaptation de l'antibiothérapie des infections ostéoarticulaires communautaires de l'enfant en fonction de la bactérie identifiée et de son antibiogramme.

Traitement antibiotique après identification bactériologique	Régimes recommandés	Alternatives en cas d'allergie aux bêta-lacta	Commentaires
<i>S. aureus</i> Meti S	IV Céfazoline 150 mg/kg/j en 4 doses journalières Ou Cloxacilline 200 mg/kg/j en 4 doses journalières <u>Relais oral :</u> Enfants < 6 ans (suspension buvable) : Amox/Clav 80 mg/kg/j d'amoxicilline En 3 doses journalières ou Céfalexine 150 mg/kg/j En 3 doses journalières Enfants > 6 ans Clindamycine* 40 mg/kg/j En 3 doses journalières	IV : Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 doses <u>Relais oral :</u> Enfants 6 mois–4 ans : Cotrimoxazole 60 mg/kg/j SMZ En 2 doses journalières Enfants > 6 ans Clindamycine 40 mg/kg/j En 3 doses journalières	La clindamycine a une bonne biodisponibilité orale et une bonne diffusion tissulaire dans les os et les articulations. = antibiotique de choix chez les enfants de plus de 6 ans si <i>S. aureus</i> sans phénotype MLSb inductible (<i>S. clinda</i> et <i>S. erythro</i>) Amox/clav suspension 100 mg/12,5 mg/mL : une dose pondérale fournie par le dispositif doseur, répartie en 3 prises par jour, correspond à 80 mg/kg/j d'amoxicilline. <u>Pour les enfants ≥ 40 kg :</u> utiliser des comprimés ou des sachets plus adaptés (dose maximale : 1000 mg 3 fois par jour)
	<i>K. kingae</i>	IV : Amoxicilline (IV) 100 mg/kg/j En 4 doses journalières <u>Relais oral :</u> Amoxicilline 80–100 mg/kg/j en 3 doses journalières	IV : Cefotaxime (IV) 200 mg/kg/j En 4 doses journalières ou Ceftriaxone (IV ou IM) 75 mg/kg/j En une dose journalière <u>Relais oral :</u> Cotrimoxazole 60 mg/kg/j SMZ En 2 doses journalières Ou Ciprofloxacine 40 mg/kg/j En 2 doses journalières
<i>S. pneumoniae</i> (CMI impératif) <i>S. agalactiae</i>	IV : Amoxicilline 150 mg/kg/j En 4 doses journalières <u>Relais oral :</u> Amoxicilline 80–100 mg/kg/j en 3 doses journalières	IV : Cefotaxime (IV) 200 mg/kg/j En 4 doses journalières ou Ceftriaxone (IV ou IM) 75 mg/kg/j En une dose journalière	

Tableau 2 (Continued)

Traitement antibiotique après identification bactériologique	Régimes recommandés	Alternatives en cas d'allergie aux bêta-lacta	Commentaires
<i>S. aureus</i> Meti R Après les résultats des tests rapides de dépistage des Résistances à la méthicilline et avant sensibilité complète aux antibiotiques	Vancomycine (IV) 60 mg/kg/j –En 4 doses journalières, (Perfusions d'une heure) ou –IV continue après une dose de charge de 15 mg/kg en perfusion d'une heure, suivie d'une perfusion de 60 mg/kg/ + Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 doses IV	En cas d'insuffisance rénale : Linezolid 30 mg/kg/j, en 3 IVL, en < 12 ans 20 mg/kg/j, en 2 IVL, en > 12 ans en > 12 ans	Avis de l'infectiologue pour l'adaptation Linezolid Dose maximale : 600 mg/12 h Pas d'AMM chez les enfants de moins de 18 ans Durée maximale du traitement : 28 j
<i>S. aureus</i> Meti R Après un antibiogramme complet	Si <i>S. aureus</i> S clinda et S erythro : Clindamycine (IV) 40 mg/kg/j en 3 doses journalières Si <i>S. aureus</i> R erythro : Linezolid 30 mg/kg/j en 3 IV chez les < 12 ans 20 mg/kg/j en 2 S IV chez les > 12 ans Relais oral : Enfants ≤ 6 ans : Cotrimoxazole 60 mg/kg/j SMZ, en 2 doses Chez les enfants de plus de 6 ans : Clindamycine (orale) 40 mg/kg/j, en 3 doses Alternatives orales : Cotrimoxazole 60 mg/kg/j SMZ, en 2 doses Ou Rifampicine 20 mg/kg/j en 2 doses Acide fusidique 60 mg/kg/j, en 3 doses Ou Rifampicine 20 mg/kg/j, en 2 doses		Avis de l'infectiologue pour l'adaptation et le relais oral : Ceftaroline (céphalosporine, active contre le SARM) peut être une alternative à la vancomycine (avis infectiologue) Cotrimoxazole : dose maximale IV ou orale : 1600 mg SMX/12 h Lévofloxacine : dose maximale : 500 mg × 2/d
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxone 75 mg/kg/j IVL (2 IVL/j si > 4 g/j) Durée 7 jours	Ciprofloxacine 30 mg/kg/j en 2–3 IV	

sous-périosté ou des tissus mous). À un stade ultérieur, des séquelles (nécrose de la tête fémorale, lésions du cartilage articulaire, trouble de la croissance d'un os long en raison de la stérilisation de la plaque de croissance) peuvent survenir.

L'impotence fonctionnelle, de partielle à complète avec pseudo paralysie, est le principal signe clinique d'alerte ; la fièvre est généralement présente, mais pas toujours. Les tableaux cliniques de ces infections sont variés, allant de l'IOA aiguë associant fièvre, impotence fonctionnelle complète, douleur sévère et signes inflammatoires locaux, impliquant parfois une septicémie, à l'IOA subaiguë, paucisymptomatique avec peu ou pas de fièvre.

Le traitement de l'IOA implique à ce jour, une antibiothérapie, toujours débutée par voie intraveineuse à l'hôpital après 2 hémocultures systématiques, même en l'absence de fièvre. Une IAO immédiatement sévère, compliquée d'une septicémie ou de collections (épanchement articulaire, abcès sous-périosté...) nécessite l'avis urgent d'un orthopédiste pédiatrique. Les ponctions chirurgicales et/ou les drainages sont pratiqués chez les enfants sous anesthésie générale [1–9].

Prise en charge des infections ostéo-articulaires chez l'enfant

La prise en charge de l'IOA chez l'enfant varie en fonction de sa gravité. Pour certaines IOA graves (très fébriles, avec choc septique ou toxinique), le traitement antibiotique doit être commencé immédiatement, alors que les procédures chirurgicales peuvent être retardées par la nécessité de stabiliser l'enfant et réaliser une imagerie complémentaire (échographie, IRM). Dans les cas d'IOA moins graves, une antibiothérapie est mise en place après avoir prélevé des échantillons bactériologiques profonds pendant l'intervention chirurgicale. Certains enfants, en particulier ceux âgés de 1 à 4 ans, présentent des images évocatrices d'une ostéomyélite subaiguë, avec une impotence fonctionnelle incomplète, peu ou pas de fièvre, un examen physique normal, des radiographies normales et une CRP normale ou faible. Dans ces cas, l'antibiothérapie peut être différée jusqu'à 48–72 h, ce qui permet de confirmer l'ostéomyélite par imagerie (scintigraphie osseuse ou IRM) [2, 9].

Ces dernières années, des études ont montré qu'en fonction de l'évolution clinique et biologique du patient, il était possible de raccourcir le traitement antibiotique de l'IOA communautaire de l'enfant [10]. En revanche, en cas d'évolution complexe ou défavorable, une antibiothérapie plus longue peut être nécessaire.

Simplifier et raccourcir l'antibiothérapie

En 2008, le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie (SFP) a publié des propositions thérapeutiques visant à simplifier et raccourcir l'antibiothérapie [10, 11]. Ces propositions sont aujourd'hui appliquées dans la plupart des centres en France [12–15]. La monothérapie est privilégiée, ciblant les germes les plus fréquemment retrouvés : *S. aureus* (> 90 % sensible à la méticilline en France) et *K. kingae* (sensible à l'amoxicilline

et aux céphalosporines), et le traitement (IV et PO) est raccourci. Une IOA sévère (choc septique initial, IOA multifocale, associée à une fasciite, une myosite, une thrombose veineuse septique ou une pneumonie) doit faire évoquer un *S. aureus* producteur de leucocidine de panton-valentine (PVL), et nécessite l'adjonction d'un antibiotique antitoxine (clindamycine...) à l'antibiothérapie initiale [16, 17].

Avec un traitement approprié, la majorité de ces infections évoluent rapidement et favorablement, permettant un relais oral de la thérapie antibiotique et la poursuite du traitement en ambulatoire. En cas d'évolution défavorable après 48–72 h de traitement (persistance de la fièvre et de la douleur), il est nécessaire de s'assurer que l'antibiothérapie administrée est optimale (molécules, dosage, nombre de doses par 24 h), de poursuivre l'antibiothérapie par voie veineuse et de rechercher par imagerie (IRM, CT, échographie) une complication (abcès, arthrite, thrombophlébite septique) [2, 9].

Dans le cas de la spondylodiscite, en l'absence d'études cliniques recommandant une réduction de la durée du traitement, une thérapie antibiotique prolongée doit être maintenue pendant 4 à 6 semaines. Des radiographies standard du rachis et une imagerie (IRM rachidienne) sont systématiquement réalisées, et un avis orthopédique est demandé pour évaluer les besoins éventuels d'immobilisation (corset pour soulager la douleur) ou de prise en charge chirurgicale (rarement) [2].

Le GPIP a contribué aux récentes recommandations de la Société française de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) sur le traitement antibiotique de l'arthrite bactérienne chez l'adulte et l'enfant [18].

Le **Tableau 1** présente les différentes situations cliniques, les agents pathogènes le plus souvent impliqués (cibles de l'antibiothérapie), les choix thérapeutiques privilégiés et les alternatives en cas d'allergie.

Le **Tableau 2** présente l'adaptation des antibiotiques en fonction des espèces bactériennes isolées et de la sensibilité aux antibiotiques.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Grimprel E, Cohen R. Epidemiology and pathophysiology of osteoarticular infections in children (newborns except). *Arch Pediatr* 2007;14(Suppl.):S81–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0929-693x\(07\)80039-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0929-693x(07)80039-x).
- [2] Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(8):788–9, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001635> [PMID: 28708801].
- [3] Laurent E, Petit L, Maakaroun-Vermeesse Z, Bernard L, Odent T, Grammatico-Guillon L. National epidemiological study reveals longer paediatric bone and joint infection stays for infants and in general hospitals. *Acta Paediatr* 2018;107(7):1270–5, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13909>.
- [4] Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, et al. New real-time PCR-based

- method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol* 2009;47(6):1837–41, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00144-09> [Epub 2009 Apr 15. Erratum in: *J Clin Microbiol* 2009;47(9):3071. PMID: 19369442].
- [5] Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* Infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7):639–43, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d57a6c> [PMID: 20182400].
- [6] Basmaci R, Bidet P, Mallet C, Vialle R, Bonacorsi S. Distribution of *kingella kingae* capsular serotypes in france assessed by a multiplex PCR assay on osteoarticular samples. *J Clin Microbiol* 2018;56(12):e01491–1498, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01491-18>.
- [7] Aupiais C, Basmaci R, Ilharreborde B, Blachier A, Desmarest M, Job Deslandre C, et al. Arthritis in children: comparison of clinical and biological characteristics of septic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2017;102(4):316–22, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-310594> [PMID: 27655660].
- [8] Ferroni A, Al Khoury H, Dana C, Quesne G, Berche P, Glorion C, et al. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(9):822–8, <http://dx.doi.org/10.1111/clm.12031> [PMID: 23957786].
- [9] Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, Copley LA, Robinson J, Kronman MP, et al. Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 guideline on diagnosis and management of acute hematogenous osteomyelitis in pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10(8):801–44, <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piab027>.
- [10] Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med* 2014;370(4):352–60, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1213956> [PMID: 24450893].
- [11] Grimprel E, Lorrot M, Haas H, Pinquier D, Perez N, Ferroni A, et al. Osteoarticular infections: therapeutic proposals from the Pediatric Infectious Pathology Group (GPIP) of the French Pediatric Society. *Arch Pediatr* 2008;15(Suppl. 2):S74–80, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(08\)74220-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(08)74220-9).
- [12] Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr* 2017;24(12S):S36–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30517-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30517-1).
- [13] Lemoine A, Baudin F, Vialle R, Grimprel E. Treatment and evolution of acute community-acquired osteoarticular infections in healthy children: a singlecenter retrospective study of 64 patients. *Arch Pediatr* 2016;23(11):1124–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2016.08.006>.
- [14] Filleron A, Laurens ME, Marin G, Marchandin H, Prodhomme O, Alkar F, et al. Short-course antibiotic treatment of bone and joint infections in children: a retrospective study at Montpellier University Hospital from 2009 to 2013. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(12):3579–87, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz358>.
- [15] Bréhin C, Claudet I, Dubois D, Sales de Gauzy J, Vial J, Chaix Y, et al. Assessing the management of pediatric bone and joint infections according to French guidelines. *Med Mal Infect* 2020;50(6):515–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.07.016>.
- [16] Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(11):1042–8, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318133a85e>.
- [17] Bocchini CE, Hulten KG, Mason Jr EO, Gonzalez BE, Hammerman W, Kaplan S. Pantone-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006;117(2):433–40, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0566>.
- [18] Stahl JP, Canouï E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, et al. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. *Infect Dis Now* 2023;53(4), <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104694104694>.

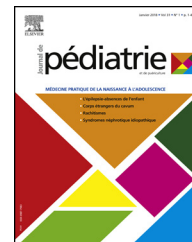


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Antibiothérapie des méningites bactériennes[☆]



Antibiotic treatment of neuro-meningeal infections

Y. Gillet^{e,g}, E. Grimprel^{a,g,h}, H. Haas^{b,c,g}, M. Yaghy^e,
F. Dubos^{d,g}, R. Cohen^{f,g,*}

^a Service de pédiatrie générale et aval des urgences, hôpital Trousseau, Paris, France

^b Service de pédiatrie néonatalogie, centre hospitalier Princesse Grace, Monaco, Monaco

^c Hôpitaux pédiatriques CHU Lenval de Nice, Nice, France

^d Urgences pédiatriques et maladies infectieuses, CHU de Lille, Lille, France

^e Urgences pédiatriques, hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon, France

^f Service de néonatalogie, unité court séjour, petits nourrissons, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^g Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^h Université de Paris VII, Paris, France

MOTS CLÉS

Traitement
antibiotique ;
Méningites
bactériennes ;
Abscesses cérébraux ;
Enfant

Résumé La vaccination pneumococcique conjuguée (7- puis 13-valente) a considérablement modifié le profil des méningites à pneumocoque en faisant disparaître les souches virulentes les plus résistantes aux bêta-lactamines en France. L'observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie ainsi que le Centre national de référence des pneumocoques n'ont pas répertorié de cas de méningite due à des pneumocoques résistants aux céphalosporines de troisième génération (C3G), même si des souches de profil moins favorable (sérotypage 15) ont semblé émerger en 2021. Ces données récentes justifient de reconduire les recommandations de 2016 et à limiter l'usage de la vancomycine à la phase secondaire de traitement des méningites à pneumocoque lorsque la CMI de la souche isolée vis-à-vis des C3G injectables est > 0,5 mg/L. La seule modification notable proposée par le GPIP dans cette actualisation 2023 de ses recommandations porte sur la suppression de l'association de la ciprofloxacine au céfotaxime dans

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104788>.

[☆] Version française de l'article : Gillet Y, Grimprel E, Haas H, Yaghy M, Dubos F, Cohen R. Antibiotic treatment of neuro-meningeal infections. *Infect Dis Now* 2023 ;53(8S):104788. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant. Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.03.006>

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

les méningites à *Escherichia coli* du nouveau-né et du jeune nourrisson. L'observatoire national des méningites de l'enfant est un outil précieux en raison de sa bonne exhaustivité et de sa pérennité depuis 15 ans. Le maintien de la surveillance épidémiologique permettra d'adapter si nécessaire, les nouveaux schémas thérapeutiques à l'évolution des profils de sensibilité des pneumocoques et aux changements sérotypiques éventuels à venir. Les abcès cérébraux communautaires sont des maladies rares, mais leur prise en charge nécessite une approche rigoureuse : une imagerie de qualité, un prélèvement bactériologique avant l'antibiothérapie dans la mesure du possible, et un traitement antibiotique incluant le métronidazole en plus du céfotaxime. Ces abcès cérébraux nécessitent toujours une collaboration multidisciplinaire, incluant les professionnels des maladies infectieuses et un avis neurochirurgical.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Antibiotic treatment;
Bacterial meningitis;
Brain abscesses;
Child;
Neuro-meningeal
infections

Summary In France, conjugated pneumococcal vaccination has considerably modified the profile of pneumococcal meningitis by eliminating the most virulent strains resistant to beta-lactams. Over recent years, the nationwide pediatric meningitis network of the Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) and the National Reference Centre of Pneumococci have not recorded any cases of meningitis due to pneumococcus resistant to third-generation cephalosporins (C3G), even though in 2021, strains with a less favorable profile appeared to emerge. These recent data justify renewal of the 2016 recommendations and limitation of vancomycin to the secondary phase of treatment of pneumococcal meningitis when the MIC of the isolated strain against injectable C3Gs is > 0.5 mg/L. The only major change proposed by the GPIP in this 2023 update of its recommendations is discontinuation of the recommendation of a combination of ciprofloxacin and cefotaxime in *Escherichia coli* meningitis in newborns and young infants. The nationwide observatory of meningitis in children is a valuable tool because of its completeness and its continuity over the past 15 years. The maintenance of epidemiological surveillance will allow us to adapt new therapeutic regimens to the evolution of pneumococcal susceptibility profiles and to future serotype-specific changes. Community-acquired cerebral abscesses are rare diseases, of which the management requires a rigorous approach: high-quality imaging, bacteriological sampling prior to antibiotic therapy whenever possible, and antibiotic treatment including metronidazole in addition to cefotaxime. Multidisciplinary collaboration, including infectious disease and neurosurgical advice, is always called for.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Méningites bactériennes

Ceux sont des infections gravissimes du système nerveux central qui mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel (séquelles neurocognitives) du patient. Ce pronostic peut être significativement amélioré si un traitement antibiotique adapté à la sensibilité du germe peut être débuté dans un très court délai après le début de l'infection. Tout retard thérapeutique est préjudiciable au patient. Le choix du traitement initial est par nécessité empirique et probabiliste car, même si désormais l'identification du germe à partir du liquide cébrospinal (LCS) est le plus souvent très rapide (parfois 1 à 2h seulement grâce à la mise à disposition des techniques de PCR en temps réel), la connaissance de la sensibilité du germe responsable aux antibiotiques usuels (bêta-lactamines) nécessite le plus souvent au moins 12 à 24 heures de culture. Par ailleurs, la diffusion des antibiotiques à travers la barrière hémato-méningée est limitée (10 %) et conditionne le choix des molécules ayant les meilleurs paramètres

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD) prédictifs d'efficacité. Les recommandations thérapeutiques concernant les méningites bactériennes du nourrisson et de l'enfant s'appuient sur les données microbiologiques du Centre national de référence des pneumocoques et des données de surveillance clinique et épidémiologique de l'Observatoire national des méningites de l'enfant qui est devenu un outil précieux en raison de sa bonne exhaustivité et de sa pérennité depuis 15 ans. Les recommandations intègrent ces différents paramètres mais doivent être régulièrement actualisées pour prendre en compte l'évolution des profils de sensibilité aux antibiotiques des principaux germes, en particulier le pneumocoque. Son profil de sensibilité s'est en effet profondément altéré dans les années 1990 en France, sous l'impact des excès de prescriptions antibiotiques [1] conduisant à recommander, en cas de suspicion de méningite à pneumocoque et dans l'attente du résultat de l'antibiogramme, de fortes doses de céphalosporines de 3^e génération (C3G) injectables en association avec la vancomycine [2]. En effet, si la majorité des souches

intermédiaires ou résistantes à la pénicilline étaient sensibles aux C3G, dans un pourcentage non négligeable de cas, ces souches pouvaient à l'époque, être intermédiaires, voire résistantes aux C3G. L'implémentation de la vaccination pneumococcique conjuguée 7-valente (Prevenar®) chez le nourrisson en 2006 en France n'a entraîné qu'une baisse relativement modeste du nombre de méningites à pneumocoque dans notre pays, du fait d'un remplacement sérotypique immédiat. Cependant, une diminution importante de la résistance des pneumocoques aux antibiotiques a été observée avec la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux résistants aux β -lactamines. Le GPIP a malgré cela maintenu sa recommandation à l'identique du fait de l'émergence, à l'époque, d'un sérotype non vaccinal particulièrement résistant aux antibiotiques, le sérotype 19A et ceci en opposition avec les recommandations de la SPILF [3–5]. Ce n'est qu'après le passage, en 2010, au vaccin de seconde génération 13-valent (Prevenar-13®, incluant entre autres le sérotype 19A) que l'observatoire des méningites du GPIP ainsi que le Centre national de référence des pneumocoques ont pu montrer la disparition des méningites due à des pneumocoques résistants aux C3G [6]. Ces nouvelles données ont conduit le GPIP à recommander de ne plus prescrire de vancomycine dans la phase initiale de traitement des méningites à pneumocoque (confirmées ou seulement suspectées) en maintenant toutefois de fortes doses de C3G (300 mg/kg/j) dans l'attente des résultats de l'antibiogramme. Selon la sensibilité du pneumocoque isolé en culture, le passage à dose méningée habituelle (200 mg/kg/j) pouvait être envisagé si la CMI aux C3G était $\leq 0,5$ mg/L et l'association à la vancomycine avec maintien de fortes doses de C3G n'étant recommandée que dans les cas où la CMI de la souche isolée vis-à-vis des C3G injectables serait $> 0,5$ mg/L [7]. Ces recommandations ont été renouvelées en 2019 à l'occasion de la révision de la 17^e conférence de consensus sur la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion de celles du nouveau-né) de la SPILF à laquelle a participé le GPIP [8]. En 2022, la surveillance épidémiologique du Centre national de référence des pneumocoques a montré une légère augmentation des isollements de souches invasives de sensibilité intermédiaire et résistante aux β -lactamines en France, en lien avec la circulation des souches de sérotype 15. Ces résultats constituent certes une alerte mais ne justifient pas pour l'instant de modifier les recommandations actuelles de prise en charge initiale des méningites à pneumocoque. Le maintien de la surveillance épidémiologique permettra d'adapter, si nécessaire, les nouveaux schémas thérapeutiques à l'évolution des profils de sensibilité des pneumocoques et aux changements sérotypiques éventuels à venir. La seule modification notable proposée par le GPIP dans cette actualisation 2023 de ses recommandations porte sur la suppression de l'association de la ciprofloxacine au céfotaxime dans les méningites à *Escherichia coli* du nouveau-né et du jeune nourrisson. Une étude rétrospective du GPIP à partir des données de l'observatoire des méningites a en effet montré l'absence de pertinence de l'usage de cette molécule [9] dans cette situation.

Ces nouvelles recommandations du GPIP reposent, lorsqu'elles existent sur les études publiées et ont pris en compte celles de la récente révision de la conférence de

consensus organisée par la SPILF avec les sociétés savantes dont la Société française de pédiatrie (GPIP) [8].

Le **Tableau 1** présente les agents pathogènes le plus souvent impliqués (cibles du traitement antibiotique) dans les méningites, le choix thérapeutique initial préférentiel ainsi que les alternatives en cas d'allergie sévère aux β -lactamines. Le **Tableau 2** précise les conditions d'adaptation secondaire de l'antibiothérapie au regard des résultats de l'antibiogramme. Le **Tableau 3** indique les durées recommandées de traitement en proposant toutefois une fourchette permettant d'allonger cette durée en cas de forme jugée sévère ou compliquée.

Abcès cérébraux [10–13]

La Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID) [10] a récemment publié des recommandations pour la prise en charge des abcès cérébraux, mais il existe très peu de travaux spécifiques à la pédiatrie [11]. De plus, dans la littérature, il existe souvent une confusion entre les abcès postopératoires compliquant les interventions neurochirurgicales, les empyèmes compliquant les méningites bactériennes et les abcès et empyèmes communautaires « primaires », compliquant souvent une infection locorégionale. Cependant, l'épidémiologie, les facteurs favorisants, et les étiologies bactériennes sont différents. Schématiquement, les abcès postopératoires surviennent fréquemment en présence de matériel ou chez des immunodéprimés, et sont causés par des bactéries de la flore cutanée, et parfois par des bactéries nosocomiales. À l'inverse, les abcès et empyèmes, qu'ils soient primaires ou qu'ils compliquent une méningite, ont tendance à survenir chez des enfants précédemment en bonne santé, et les bactéries responsables sont issues du microbiote nasal ou oropharyngé. Nous ne traiterons ici que des abcès et empyèmes communautaires qui surviennent en dehors de tout contexte neurochirurgical. Dans la situation des méningites purulentes compliquées, les bactéries responsables sont celles des méningites de l'enfant. La fréquence de ces complications varie en fonction de l'espèce bactérienne. Le méningocoque, par exemple, n'est pas une cause majeure d'empyème, alors que le pneumocoque et surtout *Haemophilus influenzae* sont plus souvent impliqués [2]. Chez les nouveau-nés, les méningites causées par des entérobactéries, notamment *Proteus mirabilis*, sont plus fréquemment associées à des collections intracrâniennes [3]. Outre la méningite, des abcès cérébraux et des empyèmes peuvent compliquer une infection locorégionale, dont les causes bactériologiques diffèrent selon l'âge. Chez le jeune enfant, le point de départ est souvent une otite compliquée : pneumocoque, *H. influenzae*, *S. pyogenes* et plus rarement *S. aureus*. Lorsque la porte d'entrée est une infection plus prolongée et récidivante, la proportion de bactéries anaérobies (en particulier *Fusobacterium necroforum*) augmente, ainsi que la fréquence des infections multimicrobiennes. Chez les enfants plus âgés et les adolescents, les abcès cérébraux et les empyèmes compliquent le plus souvent les infections naso-sinusiennes [4], avec une prédominance de streptocoques et, plus rarement, de *S. aureus* et de bactéries Gram négatif. Parmi les streptocoques, le groupe milleri, c'est-à-dire, *S. constellatus*, *S. intermedius*, et *S. anginosus*, joue un rôle important. La caractéris-

Tableau 1 Traitement initial des méningites bactériennes du nourrisson et de l'enfant (nouveau-né exclu).

Cibles bactériologiques	Antibiotiques préférés	Alternatives en cas d'allergie sévère aux bêta-lactamines	Commentaires
Pas de germe à l'examen direct	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 IVL	Ciprofloxacine 30 mg/kg/j en 3 IVL + Vancomycine 60 mg/kg/j en 4 IVL (60') ou en perfusion continue sur 24 h avec une dose de charge de 15 mg/kg IVL (60') administrée dès le début de la perfusion continue	L'absence de germe à l'examen direct est un argument fort en faveur du Méningocoque L'allergie au céfotaxime est exceptionnelle : prendre avis auprès d'un infectiologue pour la poursuite du traitement
<i>S. pneumoniae</i> (cocci à Gram+ de type diplocoques en chaînettes au direct)	Céfotaxime 300 mg/kg/j en 4 IVL	Vancomycine 60 mg/kg/j en 4 IVL (60') ou en perfusion continue sur 24 h avec une dose de charge de 15 mg/kg IVL (60') administrée dès le début de la perfusion continue + Rifampicine 20 à 30 mg/kg/j en 2 IVL (60')	Si la CMI au céfotaxime est > 0,5 mg/L et < 2 mg/L, le traitement recommandé est l'association vancomycine + rifampicine (avis infectiologue recommandé)
<i>N. meningitidis</i> (diplocoques Cocci Gram – au direct)	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 IVL ou Ceftriaxone 75 mg/kg/j en 1 ou 2 IVL	Ciprofloxacine 30 mg/kg/j en 3 IVL (60')	Si suspicion allergie sévère aux bêta-lactamines (avis infectiologue recommandé)
<i>H. influenzae</i> (petit bacille à Gram – au direct)	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 IVL	Ciprofloxacine 30 mg/kg/j en 3 IVL (60')	Si suspicion allergie sévère aux bêta-lactamines (avis infectiologue recommandé)
<i>L. monocytogenes</i>	Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 IVL + Gentamicine 8 mg/kg en 1 IVL (30')	Vancomycine 60 mg/kg/j en 4 IVL (60') ou en perfusion continue sur 24 h avec une dose de charge de 15 mg/kg IVL (60') administrée dès le début de la perfusion continue ou Cotrimoxazole 80 mg/kg/j (de sulfaméthoxazole) en 4 IVL + Gentamicine 8 mg/kg en 1 IVL (30')	Si suspicion allergie sévère aux bêta-lactamines (avis infectiologue recommandé)
<i>E. coli</i> (bacille à Gram – au direct)	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 4/j IVL	Méropénem (IV) 120 mg/kg/d <i>In 3 divided doses</i>	L'association à la ciprofloxacine n'est plus recommandée En cas de méningite à <i>E. coli</i> producteur de β -lactamase à spectre étendu le céfotaxime doit être remplacé par du Méropénem 120 mg/kg/j en 3 IVL (avis infectiologue recommandé)

Tableau 1 (Continued)			
Cibles bactériologiques	Antibiotiques préférentiels	Alternatives en cas d'allergie sévère aux bêtalactamines	Commentaires
<i>S. agalactiae</i> (<i>Streptocoque</i> du groupe B)	Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 IVL + Gentamicine 8 mg/kg en 1 IVL (30')	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 4/j IVL + Gentamicine 8 mg/kg en 1 IVL (30')	

IVL : intraveineuse lente ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; C3G : céphalosporines de 3^e génération injectables (céfotaxime et ceftriaxone) ; AMX : amoxicilline. Certaines équipes pédiatriques privilégient aujourd'hui l'administration continue sur 24 heures de la vancomycine à la condition de débiter le traitement par une dose de charge de 15 mg/kg IVL (60') à administrer de façon concomitante à la perfusion continue et de monitorer le traitement par un dosage de vancocinémie au bout de 24 heures de traitement continu et une surveillance de la fonction rénale. Céfotaxime et amoxicilline peuvent également être administrés en perfusion continue sur 24 heures mais avec une dose initiale de charge de 50 mg/kg IVL (60') à administrer dès le début de la perfusion continue. Doses journalières maximales (chez l'adulte) à ne pas dépasser chez le grand enfant : céfotaxime = 24 g ; ceftriaxone = 4 g ; amoxicilline = 16 g ; ciprofloxacine : 800 à 1200 mg ; rifampicine : 600 mg. Le Gras s'applique aux noms des pathologies ou des bactéries dans les 1^e colonnes ainsi qu'aux noms des antibiotiques ou à des têtes de paragraphe.

Tableau 2 Adaptation secondaire du traitement des méningites bactériennes du nourrisson et de l'enfant (nouveau-né exclu).

Cibles bactériologiques	Critère d'adaptation du traitement	Adaptation du traitement (<i>switch</i>)	Commentaires
<i>S. pneumoniae</i>	CMI C3G \leq 0,5 mg/L et CMI AMX \leq 0,5 mg/L	Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 IVL	À poursuivre jusqu'au terme du traitement
<i>S. pneumoniae</i>	CMI C3G \leq 0,5 mg/L et CMI AMX $>$ 0,5 mg/L	Céfotaxime 300 mg/kg/j en 4 IVL	Maintien de l'antibiothérapie initiale jusqu'à son terme
<i>S. pneumoniae</i>	CMI C3G $>$ 0,5 mg/L et $<$ 2 mg/L	Céfotaxime 300 mg/kg/j en 4 IVL + Vancomycine 60 mg/kg/j en 4 IVL (60') ou en perfusion continue sur 24 h avec une dose de charge de 15 mg/kg IVL (60') administrée dès le début de la perfusion continue	Ajouter la vancomycine au céfotaxime (avis infectiologue recommandé)
<i>S. pneumoniae</i>	CMI C3G \geq 2 mg/L	Vancomycine 60 mg/kg/j en 4 IVL (60') ou en perfusion continue sur 24 h avec une dose de charge de 15 mg/kg IVL (60') administrée dès le début de la perfusion continue + Rifampicine 20 à 30 mg/kg/j en 2 IVL (60')	Changer pour l'association vancomycine + rifampicine (avis infectiologue recommandé)
<i>N. meningitidis</i>	CMI AMX \leq 0,125 mg/L	Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 IVL	À poursuivre jusqu'au terme du traitement
<i>N. meningitidis</i>	CMI AMX $>$ 0,125 mg/L	Céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 IVL ou Ceftriaxone 75 mg/kg/j en 1 ou 2 IVL	Maintien de l'antibiothérapie initiale jusqu'à son terme

Tableau 2 (Continued)

Cibles bactériologiques	Critère d'adaptation du traitement	Adaptation du traitement (<i>switch</i>)	Commentaires
<i>L. monocytogenes</i>		Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 IVL +	Arrêt de la gentamicine au-delà du 5 ^e jour de traitement
<i>S. agalactiae</i> (Streptocoque du groupe B)		Gentamicine 8 mg/kg en 1 IVL (30')	
<i>S. pyogenes</i> (groupe A <i>Streptococcus</i>)		Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 IVL	Arrêt de la gentamicine au-delà de 48 heures de traitement
		Amoxicilline 200 mg/kg/d in 4 IVL	Ajouter un médicament antitoxine en cas de septicémie grave et/ou d'éruption toxinique

Le Gras s'applique aux noms des pathologies ou des bactéries dans les 1^e colonnes ainsi qu'aux noms des antibiotiques ou à des têtes de paragraphe.

Tableau 3 Durée de traitement des méningites bactériennes du nourrisson et de l'enfant (nouveau-né exclu).

Cibles bactériologiques	Durée
<i>S. pneumoniae</i>	10–14 jours
<i>H. influenzae b</i>	7 jours
<i>N. meningitidis</i>	5–7 jours
<i>L. monocytogenes</i>	14–21 jours
<i>E. coli</i>	21 jours
<i>S. agalactiae</i>	14–21 jours

Les durées de traitement sont présentées sous forme de fourchettes. La valeur minimale correspond à la durée recommandée en cas de méningite non compliquée et d'évolution favorable. Les durées plus longues peuvent être considérées en cas de méningite jugée plus sévère (avis infectiologue recommandé). En cas de complication de type empyème, avis infectiologue demandé.

tique commune de ces trois espèces est qu'elles sont très fréquemment associées à d'autres bactéries de la flore buccale, notamment anaérobies, et qu'elles génèrent des abcès aux parois très épaisses qui gênent considérablement la diffusion des antibiotiques. En outre, ces autres bactéries anaérobies produisent fréquemment des bêta-lactamases qui, in situ, peuvent inhiber l'action de l'amoxicilline à laquelle les streptocoques sont généralement très sensibles. Les abcès cérébraux de l'enfant peuvent compliquer une endocardite du cœur gauche, ou survenir dans le cadre d'un shunt droite-gauche ou encore, être secondaires à une thrombose veineuse compliquant une infection cervicale, provoquant des embolies septiques, d'abord pulmonaires puis systémiques, à l'origine du syndrome de Lemierre. Dans ces cas, *F. necroforum* est l'agent principal.

Quel que soit le contexte, l'imagerie cérébrale est essentielle. L'IRM comprenant des images DWI/ADC et des images pondérées en T1 avec ou sans gadolinium est recommandée. Si cela n'est pas possible, la tomographie par ordinateur avec contraste est une alternative, mais elle peut être peu performante, en particulier pour les petites lésions.

La documentation bactériologique est extrêmement utile et, dans de nombreux cas, une approche chirurgicale directe de l'abcès sera nécessaire, sauf en situation de méningite compliquée mais déjà documentée. Le prélèvement de l'infection initiale peut également être utile, mais il faut privilégier les prélèvements profonds et protégés (ponction sinusale ou mastoïdienne, paracentèse), car les prélèvements superficiels sont difficiles à interpréter (espèces bactériennes commensales). Il est important de garder à l'esprit la nature souvent multi-microbienne de ces lésions, certaines bactéries pouvant en « masquer » d'autres lors de la culture : la possibilité de bactéries anaérobies associées doit toujours être envisagée.

Les antibiotiques choisis doivent avoir une diffusion cérébrale suffisante, d'autant plus que l'épaisseur de la paroi entrave considérablement leur action. La voie intraveineuse et l'utilisation de doses élevées sont indispensables. Compte tenu de la mauvaise diffusion des inhibiteurs de bêta-lactamase (acide clavulanique, tazobactam, etc.), les associations bêta-lactamines + inhibiteurs sont à éviter dans ce contexte. L'antibiothérapie probabiliste doit cibler les bactéries au point d'entrée et doit être adaptée en fonction des résultats bactériologiques. Compte tenu de la difficulté d'interprétation des prélèvements, il est conseillé d'utiliser une molécule active sur les anaérobies, au moins dans la phase initiale du traitement. L'avis d'un spécialiste en infectiologie pédiatrique est fortement recommandé pour guider la prise en charge. Le [Tableau 4](#) présente les traitements antibiotiques proposés pour les abcès cérébraux et les empyèmes.

En dehors des procédures diagnostiques, le drainage des abcès est souvent utile, mais peut être techniquement difficile. L'aspiration du contenu est souvent plus « facile » que l'excision de la coque de l'abcès et semble suffisante pour certaines équipes [3]. Dans tous les cas, l'avis d'une équipe neurochirurgicale expérimentée est indispensable. Il est également important d'envisager le traitement chirurgical de la porte d'entrée, souvent plus accessible. En revanche, les empyèmes compliquant une méningite ne semblent pas bénéficier d'un traitement chirurgical, sauf en cas d'hypertension intracrânienne non contrôlée.

Tableau 4 Abscès cérébral et empyème.

Situations cliniques et cibles bactériologiques	Antibiotiques préférentiels	Alternatives (contre-indications du traitement de préférence)	Commentaires
Abcès cérébraux compliquant une méningite bactérienne Empyème sous-dural et extradural : <i>Pneumocoque</i> ; <i>H. influenzae</i> ; <i>S. agalactiae</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>Proteus</i> ; <i>N. meningitidis</i> Abcès cérébraux primaires (pas d'immunodépression connue) Types de streptocoques, notamment <i>constellatus intermedius</i> , <i>anginosus Fusobacterium sp.</i> <i>Agregatibacter sp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Bacilles à Gram négatif	Cefotaxime (IVL) 200 to 300 mg/kg/j En 4 doses divisées Céfotaxime (IV) 200 mg/kg/j En 4 doses divisées + Métronidazole (IVL) 30 mg/kg/j en 3 doses divisées		La survenue d'un empyème ne modifie pas le traitement initial, en termes de molécule et de posologie, tel qu'il est préconisé pour la méningite Imagerie IRM fortement recommandée IRM impossible : CT scan avec produit de contraste Traitement antibiotique Pas d'urgence si : Pas de gravité clinique Chirurgie (ponction ou excision) possible dans les 24 heures Durée du traitement Si aspiration et pas d'excision : 6 à 8 semaines IVL 4 semaines si chirurgie d'excision Pas de relais oral Corticostéroïdes en cas d'œdème périfocal ou de menace de hernie Pas d'indication de prophylaxie antiépileptique (sauf convulsion inaugurale)
Abcès cérébraux primaires (immunodépression) transplantation d'organe, chimiothérapie active, biothérapie, hémopathie maligne Espèces de <i>streptocoques</i> , notamment <i>constellatus intermedius</i> , <i>anginosus Fusobacterium sp.</i> <i>Agregatibacter sp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Bacilles à Gram négatif <i>Nocardia spp.</i> <i>M. tuberculosis</i> Champignons Parasites	Céfotaxime (IV) 200 mg/kg/j En 4 doses divisées + Métronidazole (IV) 30 mg/kg/j en 3 doses divisées + Cotrimoxazole 80 mg/kg/d (of sulfaméthoxazole) en 4 doses divisées + Voriconazole	Méropénem (IVL) 120 mg/kg/j En 3 doses divisées + Cotrimoxazole 80 mg/kg/j (de sulfaméthoxazole) en 4 doses divisées + Voriconazole	

Le Gras s'applique aux noms des pathologies ou des bactéries dans les 1^{er} colonnes ainsi qu'aux noms des antibiotiques ou à des têtes de paragraphe.

En l'absence d'études spécifiques, la durée du traitement est mal codifiée, mais 4 à 6 semaines peuvent suffire si l'évolution clinique est satisfaisante. Le traitement anti-anaérobie semble peut-être plus court, interrompu au bout de 10 à 15 jours. Comme dans le cas des

méningites compliquées, la persistance d'une collection liquidienne à l'imagerie n'indique pas nécessairement que le traitement doit être prolongé. Une consultation multidisciplinaire pour guider la prise en charge est fortement recommandée.

La survenue d'un empyème au cours d'une méningite bactérienne ne modifie pas le traitement initial qui sera le même, en termes de molécule et de posologie, que celui préconisé pour une méningite non compliquée. La prise en charge des bactéries anaérobies n'est pas indiquée, car elles sont très exceptionnellement impliquées dans ce contexte. Seule la durée du traitement sera plus longue, sans qu'il soit possible de définir une durée optimale en l'absence d'études. Si l'évolution clinique est favorable, il semble raisonnable de traiter pendant 3 à 4 semaines par voie intraveineuse. Même si les collections persistent à l'imagerie, la prolongation du traitement n'est pas justifiée, les récurrences après arrêt du traitement étant exceptionnelles. Compte tenu des difficultés de diffusion, l'utilisation de la voie orale, même en relais, doit être déconseillée.

Pour les abcès compliquant les infections ORL, le traitement probabiliste doit être suffisamment large. L'association d'une céphalosporine de 3^e génération à forte dose et d'une molécule anti-anaérobie comme le métronidazole semble la plus appropriée. L'utilisation de bêta-lactamines à spectre plus large ne semble pas utile, sauf en cas d'otite chronique compliquée dans laquelle *Pseudomonas aeruginosa* peut être impliqué. Dans ce cas, les C3G doivent être remplacées par la ceftazidime jusqu'à l'obtention des résultats bactériologiques. En revanche, la couverture des *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM) n'est pas nécessaire, compte tenu de leur très faible fréquence dans les infections ORL communautaires. L'utilisation d'aminoglycosides est inutile et devrait être évitée.

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C. *Streptococcus pneumoniae* : sérotypes, souches invasives et résistantes aux antibiotiques. Situation actuelle en France [*Streptococcus pneumoniae*: serotypes, invasive and antibiotic resistant strains. Current situation in France]. Presse Med 1998;27 Suppl. 1:21–7 [French. PMID: 9779037].
- [2] Anonymous: 9th French Consensus Conference (SPILF 1996 Saint-Étienne). Bacterial meningitis. Med Mal Infect 1996;26:1–8 [cc_meningites.pdf (sfmu.org). (Cited 09/12/23)].
- [3] Bureau et Conseil Scientifique du GPIP. Observatoire des méningites bactériennes de l'enfant en France [Bacterial meningitis observatory in children in France: editorial]. Arch Pediatr 2008;15 Suppl. 3:597–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(08\)75490-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(08)75490-3) [French. PMID: 19268249].
- [4] Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. J Infect Dis 2005;192(11):1988–95, <http://dx.doi.org/10.1086/498043>.
- [5] Société de pathologie infectieuse de langue française. Texte court. 17^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né) [17th Consensus conference. Consensus conference on bacterial meningitis. Short text]. Med Mal Infect 2009;39(3):175–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2008.12.001> [French. PMID: 19718813].
- [6] Levy C, Varon E, Taha MK, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R, et al. Évolution des méningites bactériennes de l'enfant en France sous l'effet des vaccinations [Changes in bacterial meningitis in French children resulting from vaccination]. Arch Pediatr 2014;21(7):736–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.04.025> [French. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24938915].
- [7] Cohen R, Raymond J, Haas H, Grimprel E. Position du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique sur la prise en charge des méningites à pneumocoque de l'enfant en 2014 [Treatment of pneumococcal meningitis in children in 2014. Position statement of the French Group for Pediatric Infectious Diseases]. Arch Pediatr 2014;21(7):681–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.04.028> [French. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24938918].
- [8] Hoen B, Varon E, de Debroucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. Med Mal Infect 2019;49(6):405–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.009> [Epub 2019 Aug 8. PMID: 31402154].
- [9] Tauzin M, Ouldali N, Lévy C, Béchet S, Cohen R, Caeymaex L. Combination therapy with ciprofloxacin and third-generation cephalosporin versus third-generation cephalosporin monotherapy in *Escherichia coli* meningitis in infants: a multicentre propensity score-matched observational study. Clin Microbiol Infect 2019;25(8):1006–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.026> [Epub 2018 Dec 27. PMID: 30593862].
- [10] Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, Last K, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. Clin Microbiol Infect 2023, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2023.08.016> [S1198-743X(23)00399-3].
- [11] Muzumdar D, Biyani N, Deopujari C. Subdural empyema in children. Childs Nerv Syst 2018;34(10):1881–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-018-3907-6> [Epub 2018 Jul 16. PMID: 30014307].
- [12] Gilard V, Beccaria K, Hartley JC, Blanot S, Marqué S, Bourgeois M, et al. Brain abscess in children, a two-centre audit: outcomes and controversies. Arch Dis Child 2020;105(3):288–91, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-316730> [Epub 2019 Aug 20. PMID: 31431437].
- [13] Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132(9):969–76, <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.132.9.969> [PMID: 16982973].

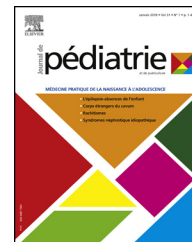


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Infections bactériennes néonatales : diagnostic, épidémiologie bactérienne et traitement antibiotique[☆]



Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment

R. Cohen^{a,b,c,*}, O. Romain^{c,d}, M. Tauzin^e,
C. Gras-Leguen^{d,f}, J. Raymond^{d,g}, M. Butin^{h,i}

^a IMRB-GRC GEMINI, université Paris-Est, Créteil, France

^b Centre de recherche clinique (CRC), centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

^d Groupe de Pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Unité néonatale de soins intensifs, CHI de Créteil, Créteil, France

^f Département de pédiatrie, centre hospitalier universitaire de Nantes, Nantes, France

^g Service de bactériologie, centre hospitalier Bicêtre, 94270 Kremlin-Bicêtre, France

^h Service de néonatalogie et réanimation néonatale, hôpital Femme-Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

ⁱ Inserm U1111, CNRS, UMR5308, Centre international de recherche en infectiologie (CIRI), université de Lyon, Lyon, France

MOTS CLÉS

Infections néonatales ;
Streptocoque du groupe B ;

Résumé Les infections bactériennes graves ont une incidence plus élevée dans la période néonatale qu'à tout autre âge pédiatrique et leur gravité est accrue en l'absence de diagnostic et de traitement précoces. L'incidence est encore plus importante chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme. Les signes cliniques induits sont peu spécifiques et parfois insignifiants, et les biomarqueurs sont peu performants au cours des 24 premières heures de l'infection. Pendant des décennies, cette situation a conduit à traiter trop d'enfants, pendant

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104793>.

[☆] Version française de l'article « Cohen R, Romain O, Tazuin M, Gras-Leguen C, Raymond J, Butin M. Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment. *Infect Dis Now* 2023;53(8S):104793 ». Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.03.007>

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

Streptococcus agalactiae ;
Escherichia coli ;
Entérocolite
ulcero-nécrosante

de longues périodes, avec des antibiotiques à large spectre. Aujourd'hui, le défi consiste à prescrire des traitements ciblés en identifiant les nouveau-nés réellement infectés. Au cours de ces dix dernières années, nous avons assisté à des changements de paradigme majeurs dont il est essentiel de tenir compte. En effet, la prise de conscience croissante de l'impact écologique de l'antibiothérapie précoce, notamment sa contribution à la résistance de certaines bactéries aux antibiotiques, implique de choisir l'antibiotique à spectre le plus étroit et des durées de traitement en adéquation réelle avec les signes d'infection. Parmi les tests biologiques, les plus importants sont les hémocultures. Au moins une hémoculture, réalisée dans des conditions d'asepsie, de volume suffisant (1 à 2 mL) et avec des flacons pédiatriques, doit être effectuée dès que la décision de traiter est prise, avant de débiter toute antibiothérapie. Les bactéries responsables des infections bactériennes néonatales précoces (IBPN) n'ont pas évolué de manière significative au cours des dernières années et restent dominées par les *Streptococcus du groupe B* et *Escherichia coli*, qui sont les principales cibles du traitement. Le SGB est largement prédominant chez les enfants nés à terme, mais la proportion d'infections dues à *E. coli* augmente avec la prématurité.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Escherichia coli;
Group B
streptococcus;
Necrotizing
enterocolitis;
Neonatal infections;
Streptococcus agalactiae

Summary Severe bacterial infections have a higher incidence in the neonatal period than at any other pediatric age. Incidence is even higher in premature babies than in term newborns, and severity is increased in the absence of early diagnosis and treatment. By contrast, clinical signs are nonspecific and sometimes trivial, and biomarkers perform poorly during the first 24 hours of infection. For decades, this has led to having too many children treated for extended periods with broad-spectrum antibiotics. Today, the challenge is to prescribe antibiotics in a targeted way, by identifying truly infected newborns. Over the last ten years, major paradigm shifts have occurred and should be taken into account, as a result of growing awareness of the ecological impact of early antibiotic therapy, notably antibiotic resistance, by choosing the narrowest spectrum antibiotic and stopping antibiotic therapy as soon as the diagnosis of infection has been reasonably ruled out. Among the biological tests, the most important are blood cultures. At least one blood culture, taken under aseptic conditions, of sufficient volume (1 to 2 mL), and using pediatric bottles must be taken as soon as the decision to treat has been made, before starting any antibiotic therapy. The bacteria responsible for early-onset bacterial neonatal infections (EBNI) have not changed significantly over recent years and remain dominated by *Group B streptococcus* and *Escherichia coli*, which are the main targets of treatment. GBS is largely predominant in full-term infants, but the proportion of infections due to *E. coli* increases with prematurity.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En raison de l'immaturation immunitaire concernant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative (cellulaire et humorale), les infections bactériennes ont une incidence plus élevée dans la période néonatale qu'à n'importe quel autre âge pédiatrique. Les infections néonatales comprennent les infections bactériennes néonatales (IBN) précoces ou tardives, les infections associées aux soins et les infections acquises dans la communauté au cours des 28 premiers jours de vie. L'incidence est encore plus élevée chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme, et la gravité est accrue en l'absence de diagnostic et de traitement précoces.

En contraste avec cette incidence et cette gravité élevées, les signes cliniques sont non spécifiques et parfois banaux, et les biomarqueurs sont peu performants au cours

des 24 premières heures de l'infection. Pendant des décennies, cette situation a conduit à traiter trop d'enfants avec des antibiotiques à très large spectre pendant des périodes prolongées. Aujourd'hui, le défi consiste à prescrire des antibiotiques de manière raisonnée et ciblée, en identifiant les nouveau-nés réellement infectés, en choisissant les antibiotiques à spectre le plus étroit et en arrêtant l'antibiothérapie dès que le diagnostic d'infection a été raisonnablement écarté. Bien que l'incidence des infections bactériennes soit plus élevée en période néonatale qu'à d'autres âges de la vie, elle a considérablement diminué depuis la généralisation du dépistage et de la prophylaxie per-partum dans les pays à hauts revenus, et concerne aujourd'hui 0,25/1000 naissances pour le *Streptococcus B*, la bactérie la plus souvent en cause (soit 1 nouveau-né par an dans une maternité de 4000 naissances annuelles).

Infections bactériennes néonatales précoces (IBNP)

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, les antécédents et les examens complémentaires [1]. Les symptômes des IBNP apparaissent presque toujours dans les 48 heures suivant la naissance, mais très rarement après. Une surveillance clinique formalisée (critères et fréquence) dans la maternité est essentielle pour la détection précoce des nouveau-nés infectés. Ainsi, un enfant asymptomatique après 48 heures de surveillance a une très faible probabilité d'être infecté.

Les signes cliniques sont une combinaison variable de :

- signes respiratoires : détresse respiratoire (pleurs, geignement, signes de rétraction), tachypnée (RR > 60/min) et apnée, qui peuvent être associés à d'autres pathologies fréquentes dans les premiers jours de la vie ;
- signes digestifs : refus de boire, vomissements, très fréquents dans les premiers jours de vie ;
- signes généraux : fièvre (température $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises) ou hypothermie (température $< 36,0^{\circ}\text{C}$) souvent absente, ictère ;
- signes hémodynamiques : teint gris ou cireux (souvent l'un des premiers signes), tachycardie (> 160 bpm) ou bradycardie (< 80 bpm), signes de choc (augmentation du temps de recoloration cutanée, pâleur, hypotension, oligurie) ;
- signes neurologiques : somnolence, irritabilité, hypotonie, convulsions.

Ces signes cliniques ne sont pas spécifiques d'une infection, mais leur présence au cours des 48 premières heures de vie doit faire évoquer la possibilité d'une IBNP. Leur présence (en particulier les signes hémodynamiques et neurologiques, qui sont des signes de gravité) détermine l'urgence du traitement.

Les facteurs de risque d'IBNP sont bien connus :

- les symptômes et signes évocateurs d'une inflammation ou d'une infection intra-utérine (Encadré 1) [2] ;
- une colonisation maternelle par le *Streptocoque du groupe B* (SGB) ou antécédents d'infection néonatale à SGB lors d'une grossesse précédente ;
- la rupture des membranes durant plus de 12 heures ;
- une fièvre maternelle ;
- une infection urinaire maternelle, même si elle n'est pas fébrile ;
- une prématurité spontanée et inexpliquée.

Encadré 1 : Symptômes et signes évocateurs d'une infection intra-utérine (accord professionnel)

Fièvre définie par une température maternelle supérieure ou égale à 38°C , confirmée à 30 minutes d'intervalle sans cause extra-gynécologique identifiée, associée à au moins deux des critères suivants :

- tachycardie fœtale persistante > 160 bpm ;
- des douleurs utérines ou des contractions utérines douloureuses ;
- le début spontané du travail ;
- liquide amniotique purulent.

Ces facteurs de risque seuls, sans signes cliniques associés, ne nécessitent pas d'antibiothérapie, mais une surveillance clinique attentive et standardisée [1].

Pour les infections bactériennes néonatales tardives (IBNT), bien qu'elles puissent partager les mêmes signes cliniques et biologiques, les facteurs de risque d'IBNP sont généralement absents. La prophylaxie du SGB pendant le travail n'a pas fait la preuve de son efficacité dans leur prévention, et l'incidence des INBL-SGB a augmenté dans plusieurs pays, et la proportion de méningites à SGB est plus élevée que celle observée pour les IBNP. Enfin, les infections urinaires dues aux entérobactéries (notamment *E. coli*) sont une cause importante d'infections sévères au cours du premier mois.

Tests biologiques

Les plus importants sont les hémocultures. Au moins une hémoculture, réalisée dans des conditions d'asepsie rigoureuses, de volume suffisant (1 à 2 mL) et en flacons pédiatriques, doit être réalisée dès que la décision de traiter est prise, sur la base des signes cliniques et avant de débiter toute antibiothérapie. Nous suggérons que, dans la mesure du possible (surtout en l'absence de signes cliniques d'urgence), deux hémocultures soient réalisées dans les mêmes conditions. L'examen bactériologique des urines n'est pas nécessaire car les infections urinaires sont rares au cours des premiers jours de vie. La présence de SGB dans le prélèvement vaginal est un facteur de risque d'infection bactérienne néonatale précoce, mais ne constitue pas une documentation de l'infection chez le nouveau-né. Le développement d'un dépistage périnatal du *Streptocoque B* devrait permettre d'améliorer la qualité des soins.

Le développement du dépistage périnatal du *Streptocoque B* devrait permettre de mieux identifier les femmes colonisées au moment de l'accouchement et d'optimiser ainsi les indications de l'antibioprophylaxie.

Les biomarqueurs disponibles sont représentés par la protéine C réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT). Le principal inconvénient de la mesure de la protéine C réactive (CRP) est que sa concentration maximale n'est pas atteinte avant 48 heures. Réalisée à un stade précoce, le dosage de la CRP est peu sensible et son principal intérêt est cinétique, lors de la décision d'arrêt de l'antibiothérapie. L'utilisation de CRP dosée en micro-méthode pourrait aider à suivre la cinétique.

Le principal inconvénient du taux de procalcitonine (PCT) est qu'il augmente physiologiquement dans les premiers jours de vie. Cependant, des courbes sont disponibles pour les prématurés et les enfants nés à terme dans les premières heures de vie [3]. Là encore, la cinétique est le principal facteur de valeur diagnostique. De plus, l'interprétation des biomarqueurs doit tenir compte des signes et symptômes enregistrés, de l'âge gestationnel, des résultats des examens complémentaires et de la cinétique du dosage.

Épidémiologie bactérienne et traitement antibiotique empirique de l'IBNP

Les bactéries responsables de l'IBNP n'ont pas changé de manière significative au cours des dernières années et restent dominées par le *Streptococcus agalactiae* (SGB ou *Streptococcus agalactiae*) et *Escherichia coli*, qui sont les principales cibles du traitement. Le SGB est largement prédominant chez les enfants nés à terme, mais la proportion d'infections dues à *E. coli* augmente avec la prématurité [4]. L'amikacine est bactéricide contre les SGB et les *E. coli*. L'épidémiologie bactérienne n'est pas le seul paramètre à prendre en compte dans le choix du traitement : la colonisation maternelle, l'âge gestationnel à la naissance et la gravité du tableau clinique doivent également être pris en considération.

Au cours des dix dernières années, des changements de paradigme importants sont intervenus et doivent être pris en compte, du fait de la prise de conscience de l'impact écologique de l'antibiothérapie précoce (résistance aux antibiotiques, conséquences délétères à long terme de la perturbation de l'établissement du microbiote) et de l'évolution de la résistance aux antibiotiques, en particulier de *E. coli*. L'émergence d'*E. coli* produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) a changé la donne. Bien qu'encore rarement isolées, ces souches sont résistantes à toutes les céphalosporines de troisième génération (3GC) et sont moins fréquemment sensibles à la combinaison pipéracilline-tazobactam et à la gentamicine. Cependant, la grande majorité reste sensible à l'amikacine (et pas à la gentamicine) et évidemment aux pénèmes. Ces derniers favorisant l'émergence de bacilles à Gram négatif résistants à tous les antibiotiques, leur utilisation doit être limitée.

Ces constatations impliquent trois mesures :

- la première est la nécessité impérative de réduire de manière drastique l'utilisation d'antibiotiques inutiles ;
- la deuxième est de limiter l'utilisation des antibiotiques ayant un impact écologique élevé sur le microbiote intestinal (3GC, pipéracilline-tazobactam et pénèmes) ;
- la troisième consiste à donner la préférence (si le risque de BLSE est préoccupant) à l'amikacine parmi les aminoglycosides. Dans les régions où les taux d'*E. coli* BLSE sont faibles pour les infections néonatales, les infections urinaires de la mère ou les prélèvements vaginaux, la gentamicine reste un choix acceptable. Les aminoglycosides ont peu d'impact écologique sur le microbiote digestif, mais lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en combinaison avec un antibiotique inactif, ils peuvent ne pas être suffisants pour traiter une véritable infection bactérienne invasive due à des bactéries à Gram négatif. En général, ils ne devraient être prescrits que pour une dose ou pour des périodes très courtes et, si l'infection est confirmée, être remplacés par des β -lactamines actives sur la souche isolée.

Le **Tableau 1** présente les propositions initiales de traitement des IBNP. L'antibiothérapie empirique dans les IBNP repose sur des principes détaillés précédemment : garder un spectre qui couvre les SGB et les bacilles à Gram négatif, en utilisant une association de 2 antibiotiques, tout en évitant

l'utilisation du 3GC et des pénèmes (chez les patients sans orientation microbiologique et sans signe de gravité).

Le **Tableau 2** présente les posologies d'aminosides proposées par l'Agence française du médicament [5].

L'**encadré 2** présente les règles générales de poursuite ou

Encadré 2 : Règles générales pour la poursuite ou l'arrêt des antibiotiques dans les IBNP

Nouveau-né non infecté

Évolution clinique favorable, hémoculture(s) négative(s), paramètres inflammatoires non indicatifs d'une infection bactérienne : arrêt du traitement à H36–48.

Confirmé IBNP

Adapter le traitement antibiotique à la bactérie trouvée :

- hémoculture positive : poursuivre la monothérapie par β -lactamines et effectuer systématiquement une ponction lombaire :
 - hémoculture positive pour le SGB : amoxicilline 50 mg/kg/12 h pendant 7 jours,
 - hémoculture positive pour *E. coli* sensible au 3GC (même si ampicilline S) : céfotaxime 50 mg/kg/12 h pendant 7 jours,
 - culture sanguine positive pour les bacilles Gram négatifs ESBL : méropénem (3 h IV) ; 20 mg/kg/12 h,
 - hémoculture positive pour un autre organisme : demander l'avis d'un spécialiste ;
 - méningite : poursuivre le traitement avec des antibiotiques de type bêta-lactame :
 - SGB : amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 injections pendant 14 jours,
 - *E. coli* sensible au 3GC : 200 mg/kg/j en 4 injections, traitement de 21 jours ;
 - *Enterobacterales* ESBL : méropénem 120 mg/kg/j en 3 injections,
 - en cas de méningite causée par un autre organisme : consulter un pédiatre spécialiste des maladies infectieuses.
- IBNP : infection bactérienne néonatale précoce ; 3GC : céphalosporine de 3^e génération ; GBS : *Streptococcus de groupe B* ; ESBL : β -lactamases à spectre étendu.

d'arrêt des antibiotiques dans les IBNP.

Infections associées aux soins et entérocolite nécrosante (ENC)

Les infections bactériennes néonatales nosocomiales (associées aux soins) sont définies comme la survenue d'une infection chez un nouveau-né après 72 heures de vie (par opposition aux IBN précoces) et hospitalisé en néonatalogie pendant plus de 48 heures. Ces infections sont fréquentes en raison de la vulnérabilité et de l'immaturation des nouveau-nés, ainsi que de la durée d'utilisation des cathéters veineux centraux (CVC) ou lors de rares intubations prolongées, entraînant une pneumonie associée à la ventilation (PAV).

Tableau 1 Traitement initial de l'infection néonatale bactérienne (IBN).

Situations cliniques	Antibiotiques recommandés	Commentaires
Suspicion d'IBNP ET pas d'échantillon contributif de la part de la mère : > 34 semaines ; ET pas de signes de gravité ^a ; <i>Streptocoques du groupe B</i> ; <i>E. coli</i>	Amoxicilline 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	La cible principale est le SGB (d'où l'utilisation de la pénicilline G au lieu de l'amoxicilline dans de nombreux pays), mais l' <i>E. coli</i> n'est pas exclu, d'où l'intérêt de l'amikacine (bactéricide sur l' <i>E. coli</i>) Dans les régions où l'incidence des <i>E. coli</i> BLSE est faible, la gentamicine (6 à 7 mg/kg/j en 1 injection sur 30' peut être prescrite) Arrêt des antibiotiques après 36–48 heures en cas d'amélioration clinique et d'hémoculture(s) négative(s). Le staphylocoque à coagulase négative n'est jamais impliqué dans l'IBNP et doit être considéré comme un contaminant
Suspicion d'IBNP ET pas d'échantillon contributif de la part de la mère : < 34 semaines ou signes de gravité ^a ; <i>Streptocoques du groupe B</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> ^c	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	La proportion d' <i>E. coli</i> augmente chez les prématurés. Cependant, si le tableau clinique n'est pas sévère, l'amoxicilline peut remplacer le céfotaxime, même chez les prématurés Dans les régions où l'incidence des BLSE- <i>E. coli</i> est faible, la gentamicine (7 mg/kg/j en 1 injection sur 30' peut être prescrite). L'amoxicilline + gentamicine est le traitement recommandé des infections à <i>L. monocytogenes</i>
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou écouvillonnage vaginal de la mère positifs pour le SGB	Amoxicilline 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV/j sur 30'	Le relais par voie orale n'est possible que pour les infections à SGB en l'absence de méningite et après amélioration clinique. Dans les régions où l'incidence des BLSE- <i>E. coli</i> est faible, la gentamicine peut être prescrite
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou prélèvement vaginal de la mère positifs pour <i>E. coli</i> (même AMPI-S, céfotaxime S.)	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	Même si l' <i>E. coli</i> est sensible à l'amoxicilline, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques favorisent l'utilisation du 3GC. Dans les régions où l'incidence des <i>E. coli</i> BLSE est faible, la gentamicine peut être prescrite
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou écouvillonnage vaginal de la mère positifs pour <i>E. coli</i> (souches productrices de céfotaxime R, AMPc)	Céfépime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou prélèvement vaginal de la mère positifs pour <i>E. coli</i> (céfotaxime R, par BLSE)	Méropénème 40 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV sur 30'	

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques	Antibiotiques recommandés	Commentaires
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou écouvillonnage vaginal de la mère positifs à <i>P. aeruginosa</i> (uniquement pour les grands prématurés)	Ceftazidime 80 mg/kg/j en 2 injections IV + Tobramycine ffi 6 mg/kg/j en 1 IV sur 30' ou Méropénème 40 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV sur 30'	
Infection bactérienne néonatale tardive Principales espèces bactériennes : ABG ; <i>E. coli</i>	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV sur 30' Si la méningite ou les infections des voies urinaires sont exclues, le céfotaxime peut être remplacé par amoxicilline 100 mg/kg/j en 2 injections fractionnées	La prophylaxie du SGB pendant le travail n'a pas prouvé son efficacité sur la survenue d'une LBNI. Dans plusieurs pays, l'incidence des LBNI dues au SGB est en augmentation La proportion des méningites à SGB est plus élevée que celle observée pour les EBNI à SGB. Les infections urinaires dues à des entérobactéries (notamment <i>E. coli</i>) sont une cause importante d'infections graves

IBNP : infection bactérienne néonatale précoce ; IV : intraveineuse ; GBS : groupe B *Streptococcus* ; 3GC : céphalosporine de 3^e génération. ^cEn cas de suspicion de listériose, ajouter de l'amoxicilline 50 mg/kg/12 h en 2 injections + gentamicine.

^a Troubles hémodynamiques nécessitant un remplissage vasculaire ou l'administration de médicaments vaso actifs, ou signes cliniques neurologiques (troubles de la conscience ou convulsions).

^b Pour les doses précises d'amikacine en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal, voir le [Tableau 2](#).

^c En cas de suspicion de listériose, ajouter de l'amoxicilline 50 mg/kg/12 h en 2 injections + gentamicine

Tableau 2 Dosage des aminoglycosides [5]. IV de 30 minutes.

Âge post-conceptionnel (semaines)	≥ 37	34–36	30–33	< 30
Gentamicine	6 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 T _{1/2} b)	24 h	36 h	36 h	48 h
Tobramycine	6 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 T _{1/2} b)	36 h	48 h	60 h	72 h
Amikacine	30 mg/kg	30 mg/kg	35 mg/kg	35 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 T _{1/2} b)	24 h	36 h	48 h	60 h

T_{1/2} b : demi-vie.

Elles entraînent une morbidité à court et à long terme et augmentent le risque de décès.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque associés à ces infections comprennent un âge et/ou un poids de naissance faibles, un retard de croissance intra-utérin, la présence d'un cathéter veineux central (CVC), une alimentation entérale tardive et l'administration préalable d'antibiotiques (notamment le 3GC). Dans la moitié des cas, le CVC est la source de l'infection.

Épidémiologie bactérienne et traitement antibiotique empirique

Sans surprise, les bactéries impliquées dans ces infections sont, dans environ 75 % des cas, des staphylocoques à coagulase négative (SCN), souvent résistants à la méthicilline, notamment *S. epidermidis*, *S. capitis*, et *S. haemolyticus* [6]. Les autres micro-organismes comprennent les entérobactéries et *S. aureus*, plus rarement des *Candida* sp., *Bacillus cereus* ou *E. faecalis*.

Le diagnostic de septicémie tardive doit comprendre l'association de signes cliniques avec la présence d'au moins

Tableau 3 Traitement initial des infections bactériennes néonatales associées aux soins (IBNAS) et des entérocolites ulcéro-nécrosante [6,9–13].

Situations cliniques	Antibiotiques recommandés	Commentaires
Suspicion de IBNAS en présence de : CVC sans autre origine et sans signe de gravité ; CoNS meti R	Vancomycine 20 à 40 mg/kg/j (en IV continue ou IV sur une heure) + Amikacine ^a 20 mg/kg/j en 1 IVL sur 30'	L'antibiothérapie empirique doit couvrir le CoNS méti-R Le dosage de la vancomycine est très variable : les concentrations sériques dépendent avant tout de la fonction rénale (terme, âge...) et des autres traitements potentiellement néphrotoxiques Les taux de vancomycine sont nécessaires si le traitement dure plus de 48 heures. Pour être efficaces, elles doivent être > 8–10 fois la CMI ou AUC/MIC > 400 mg.h/L [8]. L'ajout d'un aminoglycoside (amikacine ou gentamicine) permet une couverture transitoire des entérobactéries
Suspicion de IBNAS, en présence de CVC présentant des signes de gravité : CoNS meti R ; <i>Enterobacterales</i> ; <i>S. aureus</i>	Vancomycine 20 à 40 mg/kg/j (en IV continue ou IV sur une heure) + Amikacine ^a 20 mg/kg/d en une IV sur 30' + Céfotaxime 100 mg/kg/jour en deux injections	Des concentrations de vancomycine sont nécessaires si le traitement dure plus de 48 heures. Pour être efficaces, elles doivent être > 8–10 fois la CMI ou AUC/MIC > 400 mg.h/L Dans toutes les situations où le céfotaxime est utilisé de manière empirique, il doit être remplacé par : céfépime si l'enfant est colonisé par des entérobactéries susceptibles de produire des céphalosporinases dérégulées (<i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> ...) même si elles sont sensibles au cefotaxime ; méropénème, en cas d'infection ou de colonisation par une souche BLSE
Entérocolite nécrosante (ENC) : entérobactéries, y compris <i>E. coli</i> ; anaérobies (y compris <i>Bacteroides fragilis</i>) ; staphylocoque à coagulase négative (CoNS)	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections + Amikacine ^a 20 mg/kg/j en 1 IVL sur 30' + Métrónidazole ----- ou Pipéracilline-tazobactam + Amikacine ^a 20 mg/kg/j en 1 IVL sur 30'. ----- ± Vancomycine 20 à 40 mg/kg/j (en IV continue ou IV sur une heure)	La ENC n'est pas une maladie infectieuse. La bactériémie (secondaire à la pullulation, elle-même secondaire à la stase digestive) n'est détectée que dans 1/3 des cas Le traitement antibiotique empirique initial n'a d'intérêt que pour prévenir la translocation bactérienne et doit être réévalué à H 36–H 48, ou adapté si l'hémoculture est positive : en cas de colonisation par une entérobactérie BLSE : méropénème + 1 dose unique d'amikacine ; en cas de colonisation par <i>E. cloacae</i> , même si sensible au 3GC : céfépime (50 mg/kg/12 h : SD 7–50 mg/kg/8 h > D7 ; 10 jours) + 1 dose unique d'amikacine. En fonction de l'épidémiologie bactérienne locale, l'ajout de vancomycine en tant qu'agent empirique peut être envisagé. Les SNC sont plus fréquents dans les perforations isolées que dans les NEC [12,13] Une culture du liquide péritonéal doit être réalisée chez tous les nouveau-nés présentant une perforation intestinale, quelle qu'en soit la cause, car elle peut contribuer à orienter le choix de l'antimicrobien le plus efficace [12,13]

^a Pour les doses précises d'amikacine en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal, voir le [Tableau 2](#).

une culture sanguine positive pour une bactérie identifiée et connue pour être potentiellement responsable de la septicémie [6,7].

Cependant, les signes cliniques retenus ne sont pas spécifiques.

L'instabilité cardiorespiratoire (syndrome brady-apnéique, désaturation et hypotension) peut faire partie du tableau clinique des complications directes de la prématurité, et les problèmes de thermorégulation peuvent être influencés par l'utilisation d'une couveuse.

Les SNC sont à la fois des agents classiques de la septicémie néonatale et des micro-organismes commensaux de la peau, et ils contaminent fréquemment les hémocultures (Encadré 3) [7]. Par conséquent, deux ou plusieurs hémocultures

Encadré 3 : Staphylocoques à coagulase négative

Comprenant plusieurs espèces, les plus courantes sont *S. epidermidis*, *S. capitis*, et *S. haemolyticus*. Les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) sont le plus souvent résistants à la méthicilline, et donc à toutes les β -lactamines.

Ce sont des commensaux de la peau et la première cause de contamination des hémocultures. Lorsqu'un cathéter veineux central est en place, ils peuvent être responsables d'une véritable septicémie. Les infections à CoNS sont souvent caractérisées par des tableaux cliniques légers et des changements modestes dans les biomarqueurs. Les infections par *S. capitis* et *S. haemolyticus* sont probablement plus graves que celles causées par d'autres CoNS.

cultures prélevées à des occasions distinctes et cultivant le même organisme commensal commun sont nécessaires pour confirmer l'infection de la circulation sanguine par ces agents [8].

Enfin, le retard dans l'instauration d'une antibiothérapie efficace constitue un facteur de mauvais pronostic.

Pour pallier ces difficultés, plusieurs attitudes doivent être adoptées :

- la première et la plus importante consiste à effectuer au moins une hémoculture de haute qualité : prélever un échantillon stérile d'au moins 1 mL et le placer dans un flacon pédiatrique ;
- en l'absence de signes de gravité, essayer, chaque fois que cela est techniquement possible, de prélever rapidement une deuxième hémoculture dans les mêmes conditions ;
- tenir compte du délai de positivité de l'hémoculture : la majorité des véritables cas de bactériémie se développe en moins de 18 heures. Au-delà de 24 heures, surtout si un commensal est impliqué, la contamination est très probable ;
- enfin, intégrer les résultats des biomarqueurs. Bien que leur valeur soit limitée à la phase initiale de l'infection, et même si aucun d'entre eux ne peut être utilisé seul pour confirmer ou infirmer une infection, une augmentation de la CRP, de la PCT, de la numération des globules blancs ou, au contraire, de la leuco-neutropénie peut rejoindre l'ensemble des arguments utilisés pour affiner le diagnostic.

Le **Tableau 3** présente les premières propositions thérapeutiques pour l'IBNA et la ENC. Dans le cas d'un nouveau-né suspecté d'infection nosocomiale, l'antibiothérapie empirique tiendra compte du contexte clinique et épidémiologique local.

L'**encadré 4** présente les règles de surveillance des traitements antibiotiques de l'IBNAS.

Encadré 4 : Règles générales pour la poursuite ou l'arrêt des antibiotiques en IBNAS

L'antibiothérapie empirique doit être réévaluée au plus tard après H36–48 de l'hémoculture :

- évolution clinique favorable, hémoculture(s) négative(s), paramètres inflammatoires n'indiquant pas une infection bactérienne : interrompre le traitement à H36–48 ;
- si l'hémoculture est positive, l'antibiothérapie doit être adaptée à l'espèce puis à l'antibiogramme, en visant le spectre le plus étroit possible :
 - dans le cas des CoNS résistantes à la méticilline (dont *S. capitis* et *S. haemolyticus*), un traitement de première intention par vancomycine est recommandé (la plupart des CoNS sont résistantes aux aminosides, il n'y a donc pas d'intérêt à les maintenir en association). Le linézolide n'a pas sa place en première intention, en raison de son activité uniquement bactériostatique (par inhibition de la synthèse protéique) et du risque d'émergence de résistance. Il peut être envisagé en 2nd – ligne de traitement en cas d'échec d'une vancomycine bien administrée, en cas de bactéries résistantes à la vancomycine, ou en cas de voie d'administration difficile (forme orale avec une bonne biodisponibilité). La daptomycine n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les nouveau-nés et son utilisation n'est pas approuvée avant l'âge d'un an, en raison de ses effets secondaires potentiels sur le système musculaire et/ou nerveux. Elle n'est donc pas recommandée pour le traitement des infections néonatales à CoNS,
 - dans le cas de *S. aureus*, un traitement à l'oxacilline ou à la céfazoline est recommandé si la souche est sensible à la méticilline. Si exceptionnellement *S. aureus* méti R, la vancomycine doit être poursuivie. Un antibiogramme rapide (test PLP2a) peut être réalisé en laboratoire dès l'identification de l'espèce, permettant d'adapter l'antibiothérapie avant de disposer de l'antibiogramme complet,
 - si bacilles à Gram négatif : adapter l'antibiothérapie à l'antibiogramme, en gardant le spectre le plus étroit possible ; maintenir le traitement par aminoglycosides pendant 2 doses. En cas d'hémoculture positive, il est recommandé de prélever une hémoculture de contrôle 48 heures après le début de l'antibiothérapie.

En cas d'infection par des bactéries à tropisme méningé (notamment les bacilles à Gram négatif), une ponction lombaire doit être réalisée dès que l'état du patient le permet.

Si le traitement à la vancomycine est poursuivi au-delà de 48 heures, les taux de vancomycine doivent être surveillés. Pour être efficaces, ils doivent être > 10 fois la CMI ou AUC/MIC > 400 mg.h/L [10].

Si un CVC est présent, son retrait est recommandé en cas de sepsis sévère, de thrombophlébite suppurée, d'endocardite ou d'isolement d'un pathogène ayant un potentiel de production de biofilm (en particulier *S. aureus*, *Candida*, bacilles à Gram négatif) dès la première hémoculture positive. Pour les infections impliquant le SNC, le retrait du cathéter est recommandé si la bactériémie persiste (deux hémocultures positives successives). Chez tous les patients, le CVC doit être retiré dès que le patient n'en a plus besoin.

La durée de l'antibiothérapie est généralement comprise entre 7 et 10 jours (15 jours dans le cas de *S. aureus*). Elle peut être augmentée ou raccourcie en fonction de la situation clinique, de la durée de maintien du cathéter, de l'hémoculture de contrôle et des bactéries identifiées [11].

Conclusion

Pour les infections bactériennes néonatales précoces, d'origine communautaire ou associées aux soins de santé, le diagnostic clinique et biologique reste difficile en raison de signes non spécifiques et de biomarqueurs insuffisants. La documentation bactérienne avec des hémocultures de qualité doit être une priorité lors de l'initiation du traitement. Le choix du traitement antibiotique empirique pour ces infections doit être déterminé par l'état clinique du patient, l'épidémiologie bactérienne et l'écologie locale spécifique, tout en gardant à l'esprit la nécessité de limiter les antibiotiques ayant un impact écologique élevé et de réévaluer le traitement dans les premières 48 heures.

Financement

Aucun.

Contributions des auteurs

RC et MB ont rédigé la première version de l'article et tous les auteurs ont révisé et approuvé le manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf [cité le 26/09/23].
- [2] Beucher G, Charlier C, Cazanave C. Infection intra-utérine : diagnostic et traitement. RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF [Diagnostic et prise en charge de l'infection intra-utérine : RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF].
- [3] Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011;412(11–12):1053–9.
- [4] Sikias P, Biran V, Foix-L'Hélias L, Plainvert C, Boileau P, Bonacorsi S, et al. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2023;108(2):114–20.
- [5] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2011-afssaps-spilfmap-aminosides-argumentaire.pdf> [cited 26/09/23].
- [6] <https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2023/03/Avi-s-SFN-du-6-mars2023-diagnostic-traitement-et-depistage-neonatalogie.pdf> [cited 26/09/23].
- [7] <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2819%2930111-9> [cited 26/09/23].
- [8] <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/bsi/index.html> [cited 26/09/23].
- [9] Jaloustre M, Cohen R, Biran V, Decobert F, Layese R, Audureau E, et al. Determinants of morbidity and mortality related to health care-associated primary bloodstream infections in neonatal intensive care units: a prospective cohort study from the SEPREEN trial. *Front Pediatr* 2023;11:1170863.
- [10] Tauzin M, Cohen R, Durrmeyer X, Dassieu G, Barre J, Caeymaex L. Continuous infusion vancomycin in neonates: assessment of a dosing regimen and therapeutic proposal. *Front Pediatr* 2019;14(7):188.
- [11] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1–45.
- [12] Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2014;164(1):61–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.020> [Epub 2013 Oct 16. PMID: 24139563].
- [13] Coates EW, Karlowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;116(2):e241–6, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2537>.

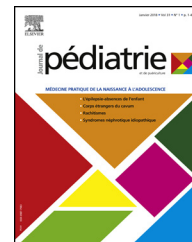


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Traitement des infections dues à des bacilles à Gram négatif en pédiatrie[☆]



Treatment of resistant Gram-negative bacilli in children

R. Cohen^{a,b,c,*,d}, L. Dortet^{e,f}, M. Caseris^{d,g},
J. Raymond^{d,e}, M. Lorrot^{d,h,i}, J. Toubiana^{d,j,k}

^a IMRB-GRC GEMINI, université Paris Est, 94000 Créteil, France

^b Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Service de bactériologie-hygiène, hôpital de Bicêtre, CNR associé résistance aux antibiotiques « Entérobactéries productrices de carbapénémases », Le Kremlin-Bicêtre, France

^f Inserm UMR 1184 – unité RESIST, faculté de médecine, université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

^g Service de pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne, hôpital Robert-Debré, Paris, France

^h Pédiatrie générale et équipe opérationnelle d'infectiologie, Centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAc), Pitié-Trousseau, hôpital Trousseau, Paris, France

ⁱ Sorbonne université, Paris, France

^j Service de pédiatrie générale et maladies infectieuses, hôpital Necker-Enfants–Malades, université Paris-Cité, Paris, France

^k Biodiversité et épidémiologie des bactéries pathogènes, Institut Pasteur, université Paris-Cité, Paris, France

MOTS CLÉS

Bacilles à Gram négatif ;
Enterobacterales ;

Résumé La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques, en particulier les β -lactamines, est désormais considérée comme un problème majeur de santé publique. Les principaux mécanismes de résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries sont la production de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémases, qui hydrolysent pratiquement toutes les β -lactamines. Cependant, une proportion substantielle de bacilles à Gram négatif

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104794>.

[☆] Version française de l'article Cohen R, Dortet L, Caseris M, Raymond J, Lorrot M, Toubiana J. Treatment of resistant Gram-negative bacilli in children. Infect Dis Now 2023;53(8S):104794. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant. Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France.
Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.04.004>

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

Carbapénémases ;
Enfants

résistants aux carbapénèmes ne produit pas de carbapénémase mais combine la surproduction d'une céphalosporinase et/ou d'une BLSE avec une très faible hydrolyse des pénèmes et une perméabilité réduite de la membrane externe. L'arrivée de nouveaux agents antibactériens actifs sur certaines de ces souches multirésistantes, comme les nouveaux inhibiteurs de β -lactamines, a marqué un tournant dans le traitement et représente un réel progrès. La connaissance approfondie des mécanismes de résistance est cruciale pour le choix de la molécule la plus efficace, et leur prescription nécessite une collaboration étroite entre microbiologistes, infectiologues, et médecins de soins intensifs. Si ces molécules sont significativement plus actives contre les souches résistantes que celles précédemment disponibles, leur spectre d'activité ne couvre pas l'ensemble des mécanismes de résistance chez les Gram négatifs, ni chez les autres espèces bactériennes potentiellement impliquées dans les infections polymicrobiennes. L'utilisation de ces nouveaux composés ne modifie pas les schémas antibiotiques en termes de durée et d'indication de l'antibiothérapie combinée, qui restent très limités.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Gram-negative bacilli;
Enterobacterales;
Carbapenemases;
Children

Summary Resistance of Gram-negative bacteria to the most widely used antibiotics, particularly β -lactams, is now considered as major public health problem. The main resistance mechanisms to β -lactams in Enterobacterales are the production of extended spectrum β -lactamases (ESBL) or carbapenemases, which hydrolyze virtually all β -lactams. However, a substantial proportion of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli do not produce carbapenemase but combine overproduction of a cephalosporinase and/or ESBL with very low penem hydrolysis and reduced outer membrane permeability. The arrival of new antibacterial agents active on some of these multidrug-resistant strains, such as new β -lactam inhibitors, has marked a turning point in treatment and represents real progress. In-depth knowledge of resistance mechanisms is crucial to the choice of the most effective molecule, and their prescription requires close collaboration between microbiologists, infectious disease specialists and intensive care physicians. While these compounds are significantly more active against resistant strains than those previously available, their spectrum of activity does not cover all resistance mechanisms in Gram-negatives, nor in other bacterial species potentially involved in polymicrobial infections. The use of these new compounds does not alter antibiotic regimens in terms of duration and indication of combined antibiotic therapy, which remain very limited.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques, en particulier les β -lactames, est désormais considérée comme un problème majeur de santé publique pour l'humanité. Alors que certaines espèces bactériennes à Gram négatif « non fermentante » telles que *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, et *Stenotrophomonas maltophilia* sont connues depuis longtemps pour être résistantes à presque tous les antibiotiques, l'émergence mondiale rapide, depuis le début des années 2000, d'entérobactéries résistantes à tous les antibiotiques a aggravé la situation [1,2]. Les entérobactéries comprennent des espèces bactériennes qui appartiennent au microbiote intestinal de nombreux mammifères. Elles sont beaucoup plus résistantes aux antibiotiques que les autres bactéries transmissibles d'un individu à l'autre, et aussi résistantes que les bactéries Gram négatives « non fermentantes », qui sont plus susceptibles d'être détectées dans l'environnement et affectent principalement les patients souffrant de pathologies sous-jacentes graves [3].

Chez les entérobactéries, les mécanismes de résistance aux β -lactamines les plus inquiétants sont la production de β -lactamases qui hydrolysent pratiquement toutes les β -lactamines, y compris les carbapénèmes, d'où le nom de carbapénémases. Cependant, une proportion non négligeable de bacilles à Gram négatif résistent aux carbapénèmes en ne produisant pas de carbapénémase.

Ces entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) sans production de carbapénémase (CRE non-PC) combinent une diminution de la perméabilité de la membrane externe avec une résistance aux carbapénèmes, une surproduction d'une céphalosporinase et/ou d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE), toutes deux ayant une très faible activité hydrolytique des carbapénèmes.

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques n'est pas un phénomène nouveau. Par exemple, lorsque des entérobactéries responsables d'infections deviennent résistantes aux aminopénicillines, d'autres antibiotiques disponibles ont pu être administrés, sans réelle perte de chance pour le patient (par exemple, des inhibiteurs de β -lactamases tels que l'acide clavulanique, ou des cépha-

losporines de 3^e génération). Lorsque le premier isolat d'entérobactéries productrices de BLSE est apparu au début des années 1980, les carbapénèmes étaient déjà disponibles et pouvaient être prescrits pour traiter de manière adéquate les patients gravement infectés. Cependant, l'émergence récente de souches résistantes aux carbapénèmes a rendu la situation plus complexe, empêchant l'utilisation non seulement des principales β -lactamines, mais aussi d'autres molécules telles que le cotrimoxazole, les aminoglycosides, et les fluoroquinolones. De plus, ce type de co-résistance à plusieurs familles d'antimicrobiens est lié à des éléments génétiques mobiles transmissibles (par exemple des plasmides) qui accélèrent la dissémination de la multirésistance. Enfin, les seuls antibiotiques actifs « in vitro » pendant des années, comme la colimycine, la tigécycline ou la fosfomycine, ont des propriétés pharmacocinétiques et des performances pharmacodynamiques très modestes, avec pour conséquence une perte de chance pour les malades. Depuis 2015, l'homologation de nouvelles molécules de la famille des β -lactamines, notamment celles associant de nouveaux inhibiteurs actifs sur certaines de ces souches multirésistantes, a marqué un tournant dans le traitement de ces infections et représente un réel progrès. Leur utilisation est complexe et nécessite une connaissance approfondie des mécanismes de résistance afin de prescrire les molécules les plus efficaces.

Malheureusement, des résistances acquises à plusieurs de ces nouveaux antibiotiques sont apparues très rapidement. La prescription de ces nouvelles alternatives thérapeutiques nécessite donc une collaboration étroite entre les médecins, les infectiologues, et les microbiologistes. Si ces molécules sont nettement plus actives contre les souches résistantes, elles ne couvrent pas tous les mécanismes de résistance. De plus, les molécules doivent être prescrites en fonction de leurs paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

L'utilisation de ces nouvelles molécules ne modifie pas les schémas antibiotiques en termes de durée et d'indication de l'antibiothérapie combinée, qui restent très limitées.

Classification des différentes β -lactamases [4–7]

La classification des β -lactamases la plus répandue est celle d'Amblar.

Elle regroupe les β -lactamases en 4 classes :

- Classe A : les sérines β -lactamases, y compris les BLSE et les carbapénémases de type KPC. Ces enzymes peuvent être inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam, l'avibactam, le relebactam, et le vaborbactam ;
- Classe B : métallo β -lactamases, y compris les carbapénémases de type NDM, VIM, et IMP. Ces enzymes ne peuvent être inhibées par aucun des inhibiteurs de β -lactamases actuellement disponibles ;
- Classe C : céphalosporinases (également appelées AmpC). Elle comprend les AmpC codées par le chromosome et les AmpC acquises (principalement celles codées par les plasmides). Ces enzymes peuvent être inhibées par l'avibactam, le relebactam, et le vaborbactam ;

- Classe D : oxacillinasés. Ce groupe est très diversifié et comprend les carbapénémases OXA-48. Les enzymes de type OXA-48 ne peuvent être inhibées que par l'avibactam.

L'activité des nouveaux composés et/ou inhibiteurs dépend essentiellement de la carbapénémase produite.

Nouvelles molécules [8,9]

Elles représentent un réel progrès, avec de meilleurs résultats cliniques sur les souches résistantes aux carbapénèmes que ceux obtenus avec la colimycine, la tigécycline ou la fosfomycine. Malgré leur utilisation récente et relativement limitée, des résistances ont déjà été décrites et sont parfois apparues en cours de traitement. À l'exception de l'imipenem-relebactam, toutes ces nouvelles molécules sont inactives contre les entérocoques et les anaérobies. Actuellement, seuls le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam ont une autorisation de mise sur le marché dans les infections pédiatriques. Ces antibiotiques ne doivent être prescrits que pour des traitements curatifs d'infections microbiologiquement documentées, et non pour une antibiothérapie probabiliste. Ces molécules ne doivent être prescrites pour le traitement des infections dues à des bactéries à Gram négatif résistantes aux céphalosporines et aux carbapénèmes qu'en l'absence d'alternatives et après identification des mécanismes de résistance impliqués et confirmation de la sensibilité à la molécule choisie (détermination de la concentration minimale inhibitrice [CMI] si possible). Leur prescription doit être strictement contrôlée (collaboration entre microbiologistes, infectiologues pédiatres et réanimateurs).

Ceftolozane-tazobactam

Sa cible principale est *P. aeruginosa* : plus de 80 % des souches résistantes à la ceftazidime y sont sensibles, de même que plus de 50 % des souches résistantes à toutes les autres β -lactamines *anti-pseudomonas*.

Ceftazidime-avibactam

Les producteurs de métallo- β -lactamases (classe B d'Amblar), principalement des producteurs de NDM et de VIM, sont intrinsèquement résistants à la ceftazidime-avibactam. En France, cette association reste active sur presque 100 % des Enterobacterales productrices de KPC et d'OXA-48-like. Il convient de noter que des souches de KPC résistantes à la ceftazidime et à l'avibactam sont apparues récemment (principalement aux États-Unis, en Italie, au Portugal, et en Espagne). L'avibactam étant un inhibiteur efficace des BLSE et des AmpC, il reste une alternative pour le traitement des infections causées par des CRE non-PCE. La ceftazidime-avibactam est inefficace contre les entérocoques et les anaérobies.

Méropénem-vaborbactam

Les producteurs de métallo- β -lactamase (classe B d'Amblar), principalement les producteurs de NDM et

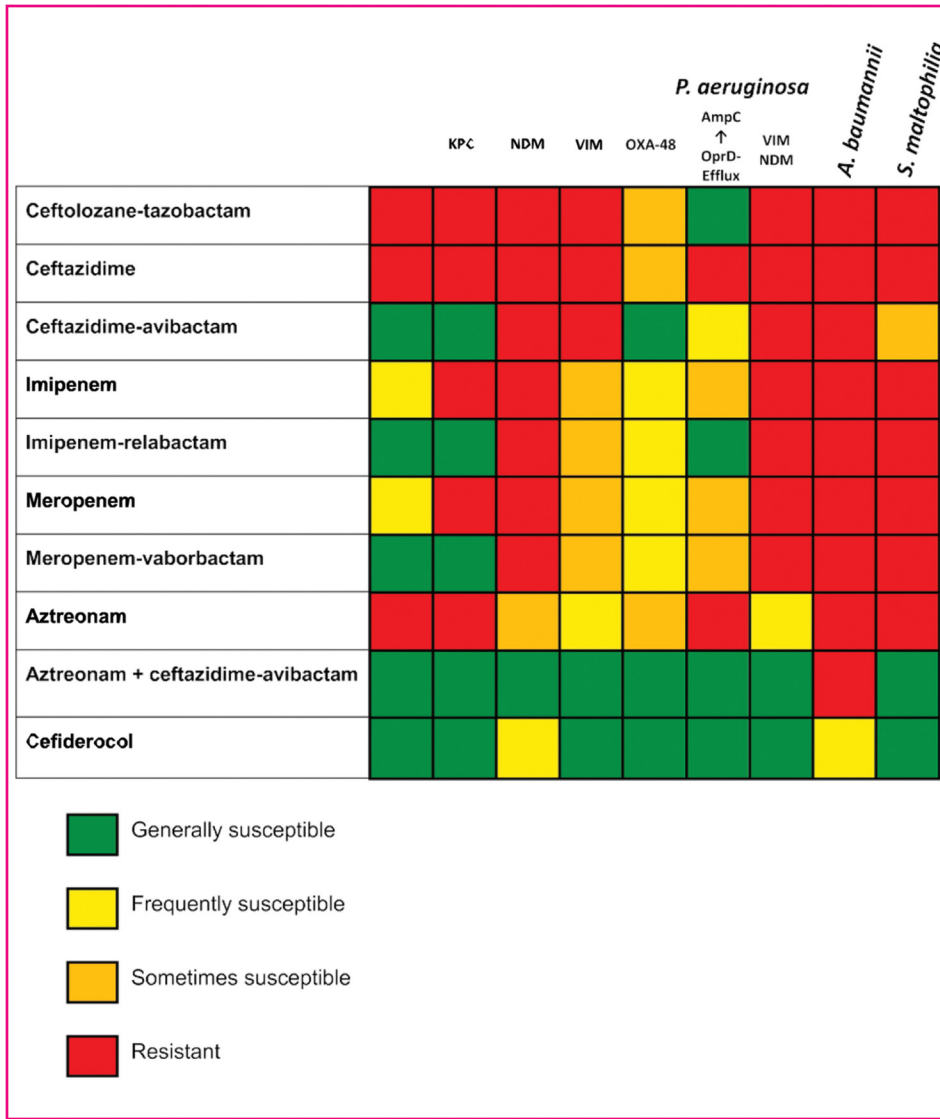


Figure 1. Activité des nouveaux composés en fonction des espèces bactériennes et des mécanismes de résistance.

de VIM, sont intrinsèquement résistants au méropénem-vaborbactam. Le vaborbactam est un inhibiteur très efficace des enzymes KPC, ce qui conduit souvent à des CMI très basses de l'association méropénem-vaborbactam. En général, les souches KPC résistantes à la ceftazidime-avibactam restent sensibles au méropénem-vaborbactam. Les enzymes OXA-48 ne sont pas significativement inhibées par le vaborbactam. Comme le vaborbactam est un inhibiteur efficace des BLSE et des AmpC, il reste une alternative pour le traitement des infections causées par des CRE non-CPE. Le méropénem-vaborbactam est inefficace contre les *entérocoques* et les anaérobies. L'association méropénem-vaborbactam ne présente aucun avantage par rapport au méropénem seul pour *P. aeruginosa*.

Imipenem-relebactam

Cette association n'a pas encore été approuvée pour un usage pédiatrique. Les producteurs de métallobactamase (classe B d'Ambler), principalement les NDM

et les producteurs de VIM, sont intrinsèquement résistants à l'imipénem-relebactam. Il possède un spectre proche du méropénem-vaborbactam à l'exception de son activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis* et des anaérobies. Contrairement au vaborbactam, le relebactam est un inhibiteur de l'AmpC de *P. aeruginosa*. Par conséquent, l'imipénem-relebactam pourrait constituer une option thérapeutique pour le traitement des infections causées par *P. aeruginosa* résistante à l'imipénem (±résistante au ceftolozane-tazobactam). Comme le relebactam est un inhibiteur efficace des BLSE et des AmpC, il reste également une alternative pour le traitement des infections causées par des CRE non-CPE.

Cefiderocol

Il s'agit d'une céphalosporine dotée d'un nouveau mécanisme d'action, puisqu'elle utilise des canaux ferriques (elle chélate le fer et est perçue comme un sidérophore) permettant de contourner les porines de la membrane externe

Tableau 1 Antibiotiques recommandés en fonction des mécanismes de résistance et du type d'infections.

Espèces bactériennes	Choix des antibiotiques	
<p><i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Providencia</i> spp. et <i>Hafnia alvei</i></p> <p>Sensible à la céfotaxime et à la ceftriaxone</p>	<p>-Le traitement recommandé pour les infections graves est céfépime</p> <p>-lorsque c'est possible, le passage au TMP-SMX ou aux fluoroquinolones par voie orale peut être proposé si la souche est sensible, en fonction de la situation clinique</p> <p>-Le TMP-SMX, la fosfomycine trométamol, la nitrofurantoïne ou le céfixime peuvent être envisagés pour le traitement des cystites.</p>	<p>Ce choix est motivé par le risque d'émergence de souches résistantes en cours de traitement (céphalosporinase déréprimée), et, dans une moindre mesure, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Providencia</i> spp. et <i>Hafnia alvei</i> (classe D de l'Amber)</p>
<p><i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Providencia</i> spp. et <i>Hafnia alvei</i></p> <p>Résistant à la céfotaxime-ceftriaxone par dérégulation de la céphalosporinase (classe C d'Amber).</p>	<p>-Le traitement recommandé pour les infections graves est le céfépime ou le méropénème en fonction de la sensibilité de la souche.</p> <p>- lorsque cela est possible, le passage par voie orale au TMP-SMX ou aux fluoroquinolones (si la souche est sensible à l'acide nalidixique) peut être proposé, en fonction de la situation clinique</p> <p>-TMP-SMX, Fosfomycine-trométamol, nitrofurantoïne (sauf <i>Morganella</i>, <i>Serratia</i> et <i>Providencia</i>) peuvent être envisagés pour le traitement de la cystite.</p>	
<p>Résistante aux C3G et sensible au carpénème</p> <p>Enterobacterales en raison d'un spectre étendu</p> <p>β-lactamase</p> <p>Infections graves (choc, septicémie, quel que soit le lieu) ou localisations autres que les infections des voies urinaires ou biliaires</p>	<p>Méropénème</p> <p>L'imipénème peut être utilisé en cas d'infection polymicrobienne qui implique également des entérocoques.</p>	<p>Dans la mesure du possible, le passage à la voie orale avec le cotrimoxazole ou la combinaison céfixime+amoxi/clav (uniquement pour <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i> ou <i>Proteus</i> producteur de BLSE si sensible "in vitro" à la pipéracilline-tazobactam et/ou à la CMI du céfixime en synergie avec Amox/clav \leq 1mg/l), ou la ciprofloxacine.</p>
<p>Infections urinaires fébriles</p> <p>Traitement initial</p>	<p>Amikacine</p> <p>Temocilline Céfoxitine (<i>E. coli</i> uniquement)</p>	
<p>Relais oral selon le profil de sensibilité</p>	<p>TMP-SMX ou Céfixime + amox/clav ^{8,9} ou Ciprofloxacine</p>	
<p>Si aucune alternative orale n'est disponible selon l profil de susceptibilité</p>	<p>Amikacine (5 jours maximum) ou Temocilline ou Céfoxitine</p>	
<p><i>Infections urinaires non fébriles</i> (- aucun facteur de risque)</p>	<p>Amox/clav ou TMP-SMX</p>	
<p>Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE)</p> <p>OXA 48 et OXA 48-like :</p>	<p>ceftazidime-avibactam</p>	<p>Des doses élevées de méropénème sont recommandées si la CMI est < 8 mg/l dans les cas suivants quelques lignes directrices.</p>
<p>KPC</p>	<p>ceftazidime-avibactam</p> <p>méropénème-vaborbactam imipénème-relebactam</p>	<p>Les recommandations de la Société Française de Microbiologie demandent au microbiologiste de commenter "Utilisé le carbapénème à forte dose et en association si la carbapénémase est produite". L'association avec un antibiotique d'une autre classe n'est pas recommandée pour les nouveaux composés.</p>
<p>Métallo-β-lactamases et résistantes à toutes les autres β-lactames</p>	<p>ceftazidime-avibactam + aztréonam ou cefiderocol</p>	
<p>Les infections graves ne sont sensibles in vitro qu'aux polymyxines, aminoglycosides, tigécycline ou fosfomycine, ou en cas d'indisponibilité de nouvelles BL/TBL</p>	<p>Colimycine en association avec: Méropénème (si CMI à Mero < 8) ou Tigécycline ou</p>	

Tableau 1 (Continued)

	Fosfomycine	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Sensible à la pipéracilline</i>	Pipéracilline (ou pipéracilline-tazobactam)	Avant les résultats de l'antibiogramme, l'association avec un aminoglycoside (Tobramycine ou Amikacine) est la règle. Pour certains auteurs, la monothérapie ne pourrait être prescrite qu'avec de la flazidime ou lorsque l'inoculum bactérien semble contrôlé.
<i>Ceftazidime résistant à la pipéracilline et sensible à la ceftazidime</i>	Ceftazidime	
<i>Résistant aux deux antibiotiques précédents et sensible au méropénem</i>	Méropénem	
<i>Également résistants aux carbapénèmes</i>	Ceftolozane-tazobactam Ceftazidime-avibactam Imipenem-relebactam Cefiderocol	
En l'absence d'autres solutions,	Traitement combiné avec la colimycine, les aminoglycosides ou la fosfomycine.	
<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant aux carbapénèmes	Une combinaison de deux antibiotiques <i>in vitro</i> est recommandée, avec une préférence pour Ampicilline-sulbactam + un des antibiotiques suivants : colimycine, aminoglycosides, tigécycline. Cefiderocol (thérapie combinée) envisagé en dernier recours	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMX ou Levofloxacine ou aztréonam + ceftazidime-avibactam ou Minocycline ou Tigécycline ou Cefiderocol	L'association de deux antibiotiques est suggérée pour les infections graves jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée.

des bactéries Gram-négatives. Elle semble être très stable à l'hydrolyse par pratiquement toutes les β -lactamases, ce qui lui permet théoriquement d'agir contre tous les mécanismes de résistance de espèces bactériennes à Gram négatif (y compris les entérobactéries productrices de métallo- β -lactamases, pour *A. baumannii* résistant à l'imipénème [ABRI], *P. aeruginosa* pan-résistante-R, et *S. maltophilia*). Il convient de noter que, parmi les producteurs de métallo- β -lactamases, les producteurs de NDM présentent des CMI plus élevées pour le cefidérocol que les producteurs de VIM. Le cefidérocol est inefficace contre les *entérocoques* et les anaérobies.

Aztréonam + ceftazidime/avibactam

L'aztréonam (molécule ancienne) n'est pas hydrolysé par les métallo- β -lactamases de classe B. L'ajout d'un inhibiteur (avibactam) lui permet d'agir sur plusieurs autres mécanismes de résistance (BLSE, céphalosporinase, autres carbapénémases). En conséquence, la plupart des entérobactéries multirésistantes semblent sensibles à l'aztréonam-avibactam, y compris les producteurs de

métallo- β -lactamase. Cependant, si cette association est également efficace contre *S. maltophilia*, elle présente peu d'avantages contre *P. aeruginosa* et n'est pas active contre *A. baumannii*.

La Fig. 1 présente les activités des nouveaux composés en fonction des espèces bactériennes et des mécanismes de résistance.

Les antibiotiques sont proposés en fonction des espèces bactériennes, des mécanismes de résistance, du site et de la gravité de l'infection [4–12]

Les choix doivent être hiérarchisés en fonction des critères cliniques suivants :

- gravité (définie comme la présence d'une septicémie ou d'un choc septique) ;
- localisation de l'infection : infection urinaire/biliaire ou non (à l'exclusion des infections osseuses, neurologiques et du matériel étranger).

Tableau 2 Doses proposées pour les nouvelles molécules chez l'enfant [13,14].

Nom commercial	Composés	Dosages	Remarques
Azactam®	Aztreonam	40 à 60 mg/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	
Zerbaxa®	Ceftolozane + Tazobactam	20 mg/kg/8 heures (sans dépasser 3 g/8 h)	Pour les patients atteints de mucoviscidose et de pneumonie nosocomiale, des doses plus élevées doivent être envisagées (jusqu'à 120 mg/kg/j). Pour prolonger le temps au-dessus de la CMI, la perfusion IV peut être prolongée jusqu'à 3 heures
Zavicefta®	Ceftazidime + Avibactam®	< 6 mois : 40 mg/kg/8 heures de Ceftazidime > 6 mois : 50 mg/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	Perfusion en 2 heures Perfusion de 4 heures si CMI > 8 mg/L
Vaborem®	Meropenem + Vaborbactam®	40 mg meropenem/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	
Recarbio®	Imipenem + Relabactam®	15 mg imipenem/kg/6 heures (sans dépasser 500 mg/6 h)	
Fetroja®	Cefiderocol® Pas d'AMM pour les enfants	60 mg/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	Pour les patients atteints de mucoviscidose, des doses plus élevées doivent être envisagées

Les doses proposées pour les nouveaux antibiotiques doivent être validées avant la prescription en tenant compte des dernières données.

Le [Tableau 1](#) présente les choix proposés selon les mécanismes de résistance et le type d'infections.

Le [Tableau 2](#) présente les doses des nouveaux composés proposés pour les patients pédiatriques.

Financement

Aucun.

Contribution de l'auteur

RC et JT ont rédigé la première version de l'article et tous les auteurs ont révisé et approuvé le manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Aggravation de la situation épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénémases en Europe, évaluation par des experts nationaux de 37 pays, juillet 2018. *Euro Surveill* 2019;24(9):1900123.
- [2] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013;13(9):785–96.
- [3] Logan LK, Weinstein RA. L'épidémiologie des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : l'impact et l'évolution d'une menace mondiale. *J Infect Dis* 2017;215(suppl.1):S28–36.
- [4] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28(4):521–47.
- [5] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2023;18 [ciad428].
- [6] Diaporama du groupe recommandations de la SPILF : traitement des BMR (position statement/reco ESCMID et IDSA) 2022 mdr-bgn-spilf-2022-final.pptx (live.com). Cité le 26/03/23.
- [7] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin Infect Dis* 2022;74(12):2089–114.
- [8] Bonnin RA, Bernabeu S, Emeraud C, Naas T, Girlich D, Jousset AB, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam et comparateurs sur les entérobactéries non productrices de carbapénèmes résistantes. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(1):102.

- [9] Bonnin RA, Bernabeu S, Emeraud C, Creton E, Vanparis O, Naas T, et al. Susceptibilité des entérobactéries productrices d'OXA-48 à l'imipenem/relebactam, au meropenem/vaborbactam et à la ceftazidime/avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2022;60(4):106660.
- [10] Bonnin RA, Emeraud C, Jousset AB, Naas T, Dortet L. Comparison of disk diffusion, MIC test strip and broth microdilution methods for cefiderocol susceptibility testing on carbapenem-resistant enterobacterales. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(8):1156.e1–5.
- [11] Birgy A, Madhi F, Jung C, Levy C, Cointe A, Bidet P, et al. Combinaisons de clavulanate avec le mecillinam, le cefixime ou le cefpodoxime contre les entérobactéries productrices de BLSE fréquemment associées à blaOXA-1 dans une population pédiatrique souffrant d'infections urinaires fébriles. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(11):2839–46.
- [12] Lignieres G, Birgy A, Jung C, Bonacorsci S, Levy C, Cointe A, et al. Relay oral therapy in febrile urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: a French multicenter study. *PLoS One* 2021;16(9):e0257217.
- [13] Warner NC, Bartelt LA, Lachiewicz AM, Tompkins KM, Miller M, Alby K, et al. Cefiderocol for the treatment of adult and pediatric patients with cystic fibrosis and achromobacter xylosoxidans. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e1754–7.
- [14] Venuti F, Romani L, De Luca M, Tripiciano C, Palma P, Chiriaco M, et al. Novel beta lactam antibiotics for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children: a narrative review. *Microorganisms* 2023;11(7):1798.

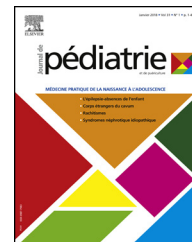


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Traitement des infections dues à des bactéries plus rarement rencontrées chez l'enfant ou plus résistantes aux antibiotiques[☆]



Antimicrobial treatment of infrequent bacterial species

R. Cohen^{a,b,c,*,d}, L. de Pontual^{e,d}, Y. Gillet^{d,f},
J. Raymond^{d,g}

^a IMRB-GRC GEMINI, université Paris-Est, 94000 Créteil, France

^b Service de néonatalogie, unité court séjour, petits nourrissons, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Nice, France

^e Hospitalier Jean-Verdier, Bobigny, France

^f Urgences pédiatriques, HFME Lyon, Lyon, France

^g Service de bactériologie, centre hospitalier Bicêtre, 94270 Kremlin-Bicêtre, France

MOTS CLÉS

Antibiothérapie ;
Bactéries rares

Résumé Ce chapitre expose le traitement antimicrobien empirique des espèces bactériennes les moins fréquentes responsables d'infections, qu'elles soient d'origine communautaire ou liées aux soins de santé. Il y est précisé le rôle de ces bactéries dans les maladies, les antibiotiques recommandés pour y faire face en tenant compte de leur résistance naturelle et des résistances acquises les plus courantes, ainsi que des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'avis d'un infectiologue ou d'un microbiologiste est souvent nécessaire.
© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104795>.

[☆] Version française de l'article « Cohen R, de Pontual L, Gillet Y, Raymond J. Antimicrobial treatment of infrequent bacterial species. Infect Dis Now 2023 ;53(8S):104795 ». Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.03.008>

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

KEYWORDS

Antimicrobial treatment;
Infrequent bacterial species

Summary This section summarizes empirical antimicrobial treatment for the less frequent bacterial species less frequently causing infection, whether it be community-acquired or healthcare-associated. It specifies their role in different diseases and the recommended antibiotics, taking into account their natural and most common acquired resistance and the relevant pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters. The advice of an infectious disease specialist or microbiologist is frequently needed.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le choix des antibiotiques se fait généralement de façon probabiliste, avant les résultats des cultures des prélèvements bactériologiques classiques et de l'antibiogramme. La spectrométrie de masse raccourcit les délais d'identification de la bactérie, mais à ce jour, ne permet pas de déterminer la sensibilité aux antibiotiques. La PCR contribue à identifier des espèces bactériennes de culture difficile et de mettre en évidence les principaux mécanismes de résistance, mais ne permet pas d'obtenir un antibiogramme complet. Les techniques de métagénomiques vont encore améliorer les possibilités diagnostiques.

L'antibiothérapie probabiliste a pour but de cibler les bactéries les plus fréquemment responsables des pathologies bactériennes communautaires ou nosocomiales :

- *N. meningitidis* ou *Pneumocoque* pour les méningites de l'enfant ;
- *Pneumocoque*, *H. influenzae* pour les infections respiratoires ;

- *Streptocoque du groupe A* pour les angines, les infections ORL compliquées et les infections cutanées ;
- *S. aureus* pour les infections cutanées, osseuses et quelques infections respiratoires graves ;
- *E. coli* pour les infections urinaires ;
- *E. coli*, *Listeria*, et *Streptocoque du groupe B* pour les infections néonatales ;
- *Shigella*, *Salmonella*, et *Campylobacter* pour les infections digestives.

Les traitements antibiotiques préférentiels pour chacune de ces espèces bactériennes sont indiqués dans les chapitres correspondant aux différentes pathologies.

Certaines bactéries sont plus rarement responsables de pathologie infectieuse pédiatrique.

Le [Tableau 1](#) répertorie, par ordre alphabétique les espèces bactériennes rarement impliquées dans les infections courantes. Il en précise leur rôle en pathologie

Tableau 1 Traitement recommandé pour les espèces bactériennes peu fréquentes isolées chez les enfants.

Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Acinetobacter</i> sp.	Infections nosocomiales Septicémies Infections des voies urinaires	Impipénème ou Méropénème + Amikacine	Selon la susceptibilité aux antibiotiques : colimycine ; tigécycline ; rifampicine ; sulbactam ; céfidérocol	
<i>Actinomyces</i> sp.	Infections localisées ou systémiques avec un point de départ : stomatologie ; thoracique ; abdominal ; pelvienne ; abcès cérébral Considéré comme pathogène uniquement lorsqu'il est isolé d'un site normalement stérile	Pénicilline G ou Amoxicilline	Ceftriaxone ou Macrolides ou Doxycycline si > 8 ans	Son rôle pathogène ne doit être reconnu qu'après une analyse critique de la situation (contaminant fréquent) Considéré comme pathogène uniquement lorsqu'il est isolé d'un site normalement stérile Durée de traitement prolongée est nécessaire : 4–12 mois Le drainage chirurgical est souvent utile

Tableau 1 (Continued)

Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Diarrhées Infections des plaies Septicémies Méningites	Antibiothérapie non nécessaire pour les diarrhées banales	Cotrimoxazole ou Céfotaxime ou Ceftriaxone ou Aminoglycosides ou Chloramphénicol Céfotaxime	Les antibiotiques sont indiqués pour les formes systémiques et les formes graves de diarrhées sanglantes
<i>Aggregatibacter (anciennement Haemophilus) aphrophilus</i> <i>Bacillus anthracis</i>	Septicémies Endocardites Abscesses Ostéites Anthrax Infections cutanées	Amoxicilline-Ac.Clav Ou céfotaxime si localisation cérébrale Ciprofloxacine	 Doxycycline après 8 ans ou Amoxicilline 30 mg/kg (si sensible aux antibiotiques)	Souvent associée à des anaérobies Zoonoses ou bioterrorisme 1 ^{er} agent candidat du bioterrorisme Durée du traitement : 60 jours du fait des spores La nécessité d'un traitement prolongé (6 semaines) contre-indique la doxycycline chez les moins de 8 ans
<i>Bacillus cereus</i>	Intoxications alimentaires Infections nosocomiales notamment chez les prématurés et les immunodéprimés Infections cutanées Septicémies Endophtalmies	Vancomycine	Linezolid ou Aminoglycosides ou Clindamycine ou Ciprofloxacine ou Méropénème si sensible aux antibiotiques et méningite (neonates) Si intoxication grave : vancomycine per os (comme <i>Clostridium difficile</i>)	<i>B. cereus</i> est une espèce bactérienne ubiquitaire et sporulée, expliquant sa résistance à de nombreuses techniques de désinfection Les intoxications alimentaires sont liées à la sécrétion de toxines et se manifestent par l'apparition précoce de vomissements après l'ingestion et/ou de diarrhées. Elles ne justifient pas de prescription d'antibiotiques Par contre, les infections systémiques sont souvent graves et justifient une antibiothérapie intraveineuse, précoce et l'ablation de la prothèse incriminée
<i>Bacillus sp.</i>	Souillures fréquentes Ne retenir que plusieurs prélèvements positifs de milieux normalement stériles	Le plus souvent aucun traitement n'est nécessaire Les bacillus sont le plus souvent sensibles à l'amoxicilline		À adapter en fonction de l'antibiogramme et de la localisation

(Continued)				
Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Bacteroides</i> sp.	Péritonites Septicémies Abscesses Pneumonies	Pipéracilline- Tazobactam ou Amoxicilline-Ac.Clav	Métronidazole ou Clindamycine ou Pénèmes	Associations fréquentes de différentes bactéries anaérobies au même endroit que l'infection
<i>Bartonella henselae</i>	Lymphadenopathy Endocardites Syndrome de Parinaud Spondylodiscites Maladies disséminées	Azithromycine	Doxycycline ou Ciprofloxacine ou Ceftriaxone ou Gentamicine ou Rifampicine	Zoonose La majorité des adénopathies guérissent spontanément en quelques semaines et ne justifient aucun traitement Différents traitements ont été proposés (voir liste) mais bien que <i>B. henselae</i> y soit sensible, aucun n'a fait la preuve de son efficacité Cependant, la doxycycline ou l'azithromycine sont indiquées pour les immunodéprimés et en cas de neuro-rétinite
<i>Bartonella quintana</i>	Fièvre des tranchées Angiomatoses bacillaires	Azithromycine	Doxycycline	Zoonose
<i>Bordetella pertussis</i>	Coqueluche	Clarithromycine	Azithromycine Cotrimoxazole	
<i>Borrelia burgdorferi</i> (M maladie à transmission vectorielle)	Maladie de Lyme (maladie vectorielle) Erythème migrant Block auriculo-ventriculaire Paralysies faciales Méningites Arthrites	Doxycycline ou Amoxicilline ou Céfuroxime-axétil Doxycycline ou Amoxicilline ou Céfuroxime-axétil Doxycycline Amoxicilline Ceftriaxone Paralysies et méningites Doxycycline Ou Amoxicilline Ou Céfuroxime axétil		<i>Maladie vectorielle</i> Le traitement dépend du stade et de la forme clinique de la maladie La doxycycline est le traitement de référence pour l'ensemble des formes cliniques, mais la durée de traitement varie 10 jours pour l'érythème migrant 14 jours pour le bloc auriculo-ventriculaire, les paralysies faciales et les méningites 28 jours pour arthrites
<i>Borrelia recurrentis</i>	Fièvre récurrente	Doxycycline	Macrolides	<i>Maladie vectorielle</i> Durée du traitement : 5 à 10 jours
<i>Brucella</i> sp.	Brucellose	Si > 8 ans Doxycycline + Rifampicine	Si < 8 ans Cotrimoxazole + Rifampicine	Zoonose La nécessité d'un traitement prolongé (6 semaines) contre-indique la doxycycline chez les moins de 8 ans

(Continued)				
Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	Surinfection de la mucoviscidose Granulomatose chronique Infections nosocomiales	Meropénème + Cotrimoxazole	Selon la sensibilité aux antibiotiques : Ceftazidime Imipénème ou méropénème Choramphénicole	
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Mélioïdose	Ceftazidime + Aminosides Azithromycine	Cotrimoxazole Imipénème Doxycycline Ciprofloxacine (Si sensibilité à l'ATB) ou Imipénème ou Aminosides ou Amoxicilline/ cavulanate (Si sensibilité à l'ATB) Doxycycline	Si sévère : Penem + Cotrimoxazole
<i>Campylobacter jejuni</i> et <i>Campylobacter coli</i>	Diarrhées Septicémies Méningites			D'autres macrolides peuvent être utilisés L'azithromycine est inadaptée en cas d'exceptionnelles formes septicémiques
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Pneumonie et autres infections des voies respiratoires inférieures	Clarithromycine		
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Psittacose	Macrolides	Doxycycline	
<i>Chlamydomphila trachomatis</i>	Conjonctivites néonatales Trachomes Pneumopathies interstitielles Pneumonies Urétrites Vaginites Cervicites Salpingites Maladies inflammatoires pelviennes Arthrite	Azithromycine	Doxycycline	
<i>Clostridium</i> sp.	Tétanos Gangrène gazeuse Septicémies Botulisme	Amoxicilline	Clindamycine Métronidazole Pénicilline G	
<i>Clostridium difficile</i>	Colites pseudomembraneuses Diarrhées post-antibiotiques	Métronidazole	Vancomycine orale	Formes récidivantes ou résistantes : fidaxomycine
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphthérie	Amoxicilline	Azithromycine	Sérothérapie le plus souvent nécessaire
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Septicémies nosocomiales Infections urinaires	Vancomycine	Teicoplanine	
<i>Eikenella corrodens</i>	Infections de morsures Infections buccales Abscesses (cerveau) Méningites Endocardite ???	Amoxicilline	Doxycycline	

(Continued)				
Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Enterococcus faecalis</i>	Infections urinaires Endocardite Septicémie Infections intra-abdominales	Amoxicilline + Gentamicine	Vancomycine ou Teicoplanine +	
<i>Enterococcus faecium</i>	Infections des voies urinaires Endocardites Septicémies Infections intra-abdominales	Vancomycine ou teicoplanine + Gentamicin	Linezolide +	
<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie	Ciprofloxacine	Doxycycline Chloramphénicol	Zoonose
<i>Fusobacterium</i> sp. including <i>Fusobacterium necrophorum</i>	Commensaux de la cavité buccale Infections bucco-dentaires Infections sévères : syndrome de Lemierre	Amoxicilline-Ac.clav	Métronidazole Céfoxitine Clindamycine Piperacilline-Tazobactam	<i>Fusobacterium</i> sp. est très sensible à l'amoxicilline, mais l'association amoxicilline +Ac. Clav est suggérée en raison de la fréquence des co-infections Amoxicilline +Ac. Clav est suggéré, en raison de la fréquence des co-infections Les <i>Fusobacterium</i> sp. sont naturellement résistants aux aminoglycosides et aux quinolones
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Infections génitales	Métronidazole	Amoxicilline-Ac Clav ou Clindamycine	
<i>Hafnia alvei</i>	Infections urinaires Septicémies Infections nosocomiales	Céfotaxime ou Ceftriaxone	Cotrimoxazole ou Imipénème or Ciprofloxacine	
<i>Kingella kingae</i>	Ostéo-arthrites Septicémies Endocardites	Amoxicilline	Amoxicilline-Ac Clav ou Aminosides ou Cotrimoxazole Ou C2/C3G	Quelques souches productrices de β -lactamases Résistance naturelle à la clindamycine et la vancomycine
<i>Legionella</i> sp.	Pneumopathies Autres infections des voies respiratoires inférieures	Macrolides IV	Lévofloxacine Doxycycline Cotrimoxazole	Très rare chez les enfants Confirmation biologique (antigénurie ou PCR ou culture) obligatoire Association avec la rifampicine pour les cas les plus graves Zoonose
<i>Leptospira</i> sp.	Leptospirose	Penicilline G ou Amoxicilline	Ceftriaxone Doxycycline	
<i>Listeria</i>	Septicémies Méningites	Amoxicilline + Gentamicine	Cotrimoxazole +	Touche préférentiellement les nouveau-nés, les femmes enceintes, les immunodéprimés

(Continued)				
Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Moraxella</i> sp.	Infections oculaires Infections ORL	Amoxicilline-Ac. Clav	Céfotaxime ou Ceftriaxone ou Carbapènème	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide ± Éthambutol		À adapter en fonction de l'antibiogramme (CNR en cas de souches R)
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Lymphadénopathies Pneumopathies Infections disséminées (immunodéprimés)	Clarithromycine ou Azithromycine + Rifabutine	Isoniazide + Rifampicine + Éthambutol Fluoroquinolones	La majorité des lymphadénopathies dues au complexe <i>Mycobacterium avium complex</i> guérissent spontanément en quelques semaines et ne justifient pas de traitement
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Infections tissus mous et plaies Adénites	Selon la sensibilité aux antibiotiques	Selon la sensibilité aux antibiotiques	
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Maladies pulmonaires (immunodéprimés)	Isoniazide + Rifampicine + Éthambutol		INH forte dose (bas niveau de R)
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lèpre	Dapsone + Rifampicine	Clofazimine	
<i>Mycobacterium marinum</i>	Abcès Papules (<i>M. marinum</i>)	Doxycycline	Clarithromycine Rifampicine Cotrimoxazole	Souvent pas de traitement
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures Pneumonies Éruptions cutanées, y compris érythème polymorphe Plusieurs atteintes neurologiques (méningite aseptique, encéphalite, ataxie...) Myocardites-péricardites Arthrites Anémies hémolytiques, thrombocytopénies purpuras, troubles hémophagocytaires	Clarithromycine	Azithromycine Doxycycline Ciprofloxacine	Les preuves du bénéfice de l'antibiothérapie pour les enfants non hospitalisés atteints de maladies des voies respiratoires inférieures sont limitées. Certaines données suggèrent un bénéfice d'une antibiothérapie appropriée chez les enfants hospitalisés. Cependant, malgré la rareté des études, il est raisonnable de traiter les infections extra-pulmonaires graves telles que les maladies du système nerveux central ou l'arthrite septique chez un patient immunodéprimé. La durée habituelle de traitement est de 7 à 10 jours.

(Continued)				
Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Urétrite non gonococcique	Clarithromycine	Doxycycline Ciprofloxacine	
<i>Mycoplasma hominis</i>	Infections génitales Infections néonatales Absès intra-abdominal Arthrites Endocardites, Pneumonies Méningo-encéphalites Absès cérébral Infection de la plaie chirurgicale	Clindamycine	Doxycycline Ciprofloxacine	<i>M. hominis</i> est résistant aux macrolides
<i>Nocardia</i> sp.	Nocardiose Pneumopathies Absès (cerveau)	Cotrimoxazole + amikacine	C3G + amikacine Amoxicilline + Ac-Clav (Relais per os) Imipénem + amikacine	L'identification rapide et précise des isolats de <i>Nocardia</i> et les tests de sensibilité aux antimicrobiens sont des outils essentiels. Les espèces de <i>Nocardia</i> possèdent une résistance intrinsèque à plusieurs médicaments L'association médicamenteuse est recommandée pour les patients atteints d'une maladie grave (infection pulmonaire, maladie disséminée, atteinte du système nerveux central) et pour les infections chez les hôtes immunodéprimés. Le traitement d'association initial doit comprendre du TMP/SMX, de l'amikacine et du pénème
<i>Pasteurella multocida</i> (zoonose)	Morsures d'animaux Absès Septicémies (Immunodéprimés)	Amoxicilline + Ac-Clav	Doxycycline Cotrimoxazole	En cas de morsures : d'autres bactéries pourraient être impliquées
<i>Peptostreptococcus</i>	Septicémies Infections bucco-dentaires Pneumonie de déglutition Infections intra-abdominales	Amoxicilline + Ac-Clav	Piperacilline-Tazobactam Vancomycine Linezolid Méropénem	Souvent le témoin d'une fibre associée à des bactéries anaérobies
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Diarrhées	Cotrimoxazole	Ciprofloxacine Méropénème	
<i>Cutibacterium acnes</i>	Méningites Infections cutanées (acné) Infections oculaires Septicémies Infections osseuses	Amoxicilline	Clindamycine Doxycycline	Plusieurs échantillons positifs sont nécessaires avant d'incriminer cette espèce bactérienne dans une infection profonde. La résistance aux macrolides est fréquente

(Continued)				
Bactéries	Maladies	Régimes recommandés	Alternatives	Commentaires
<i>Rickettsia</i> sp.	Fièvre boutonneuse méditerranéenne Typhus G Fièvre Q Fièvre pourprée des montagnes rocheuses	Doxycycline	Azithromycine Clarithromycine	
<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>paratyphimurium</i>	Typhoïde	Ceftriaxone ou Ciprofloxacine	Azithromycine Cotrimoxazole	Les souches résistantes à la ciprofloxacine sont en augmentation Vérifier la sensibilité aux antibiotiques
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Surinfections dans la mucoviscidose Infections nosocomiales Sepsis Pneumonies	Cotrimoxazole + Ciprofloxacine, Ceftazidime, Tobramycine	Aminosides Rifampicine Colimycine Levofloxacine Aztréonam + ceftazidime-avibactam Céfiderocol	
<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis	Extencilline ou Pénicilline G	Azithromycine en prise unique Doxycycline Ceftriaxone	L'amoxicilline n'est pas active sur les tréponèmes in vivo
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Infections uro-génitales Pneumopathies du prématuré	Azithromycine	Doxycycline (> 8 ans)	La positivité d'un prélèvement d'un milieu non stérile n'implique pas le rôle pathogène de <i>Ureaplasma</i> . Le traitement des formes asymptomatiques n'est pas justifié
<i>Vibrio cholerae</i>	Choléra	Ciprofloxacine	Doxycycline ou Azithromycine	
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Gastro-entérites	Doxycycline (> 8 ans)	Cotrimoxazole ou Ciprofloxacine	
<i>Yersinia enterocolitica</i> et <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Images pseudo-appendiculaires Gastro-entérites Septicémies Erythèmes noueux Arthrites réactives Syndromes fébriles	Cotrimoxazole	Doxycycline ou Ciprofloxacine	
<i>Yersinia pestis</i>	Peste Septicémies Pneumonies Bioterrorisme	Gentamicine + Doxycycline ou Ciprofloxacine Bithérapie requise	Gentamicine Ciprofloxacine Chloramphénicol	(Zoonose ou bioterrorisme)

ainsi que les antibiotiques préférentiels pour les traiter, en prenant en compte les résistances naturelles ou acquises de la bactérie et les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques de l'antibiotique.

Le traitement de la majorité de ces infections bactériennes nécessite un avis spécialisé (infectiologue et/ou bactériologiste) en particulier lorsqu'il s'agit de

pathologies survenant chez des patients présentant des facteurs de risque (immunodépression, présence de matériel, etc.) et que le diagnostic différentiel entre infection et colonisation peut être difficile. Tous les traitements antibiotiques suggérés sont conformes à la dernière édition (32^e édition 2021–2024) du Redbook (*American Academy of Pediatrics*) [1,2].

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

[1] American Academy of Pediatrics. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the

Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021–2024. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases | Red Book Online | American Academy of Pediatrics (aap.org). Cited 26/09/23.
[2] Manual of Childhood Infections: The Blue Book, 4 edn, Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics the fourth edition. In: Mike Sharland, and others (eds.), (Oxford, 2016; online edn, Oxford Academic, 1 June 2016), <https://doi.org/10.1093/med/9780198729228.002.0005>, accessed 24 Sept. 2023.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Antibioprophylaxie chirurgicale et médicale courte de l'enfant[☆]



Surgical and medical antibiotic prophylaxis in childhood

H. Haas^{a,e}, M. Caseris^{b,e}, M. De Queiroz^{c,d},
R. Cohen^{e,f,*}

^a Service de pédiatrie néonatalogie, centre hospitalier Princesse-Grace, Monaco, Monaco

^b Assistance publique—Hôpitaux de Paris, hôpital Robert-Debré, Paris, France

^c Département d'anesthésie réanimation pédiatrique, hôpital femme-mère-enfant, hospices civils de Lyon, Lyon, France

^d Société française d'anesthésie réanimation, Paris, France

^e Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la société française de pédiatrie, Saint-Maur des Fossés, France

^f ACTIV, association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne, Saint-Maur des Fossés, France

MOTS CLÉS

Antibioprophylaxie ;
Chirurgie

Résumé Une antibioprophylaxie vise à s'opposer à la prolifération bactérienne afin de réduire le risque d'infection chez un patient. L'émergence des bactéries multirésistantes pouvant aboutir à des impasses thérapeutiques amène la communauté médicale internationale à proposer régulièrement des programmes d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques. Le GPIIP a mis à jour les recommandations de bonne pratique en antibioprophylaxie chirurgicale de l'enfant, en collaboration avec la SFAR (Société française d'anesthésie réanimation), et l'antibioprophylaxie médicale courte. Ces recommandations proposent un cadre général issu de l'analyse de données nationales et internationales, voire le plus souvent d'avis d'experts, et entendent servir de support à la mise en place de protocoles locaux d'antibioprophylaxie propres à chaque équipe.
© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Propositions 2024 du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIIP).

* Auteur correspondant.

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

KEYWORDS

Antibiotic prophylaxis; Surgery

Summary Antibiotic prophylaxis aims to counteract bacterial proliferation in order to reduce the risk of infection in a patient. The emergence of multi-resistant bacteria, which can lead to therapeutic impasses, has prompted the international medical community to regularly propose programs to optimize the use of antibiotics. In collaboration with the SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation), the GPIP has updated its recommendations for good practice in surgical antibiotic prophylaxis in children, and for short antibiotic prophylaxis in medicine. These recommendations provide a general framework based on the analysis of national and international data, and more often than not on expert opinion, and are intended to support the implementation of local antibiotic prophylaxis protocols specific to each team.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Une antibioprophylaxie vise à s'opposer à la prolifération bactérienne afin de réduire le risque d'infection chez un patient. L'émergence des bactéries multirésistantes pouvant aboutir à des impasses thérapeutiques amène la communauté médicale internationale à proposer régulièrement des programmes d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques. Les dernières recommandations du GPIP datent de 2017 [1].

Nous distinguons deux types d'antibioprophylaxie : l'antibioprophylaxie chirurgicale (APC) hors néonatalogie et l'antibioprophylaxie médicale courte (APM).

L'antibioprophylaxie chirurgicale (hors néonatalogie)

Parmi toutes les mesures de prévention, l'APC est l'une des plus efficaces pour prévenir les infections du site opératoire (ISO). L'antibioprophylaxie fait partie des situations où les pratiques sont optimisables, son utilisation doit être évaluée comme pour tout traitement antibiotique au regard des niveaux de preuve dont nous disposons concernant ses bénéfices potentiels pour l'individu mais également les effets secondaires pour l'individu et pour la collectivité avec l'émergence de bactéries résistantes. Des recommandations sont régulièrement mises à jour et publiées pour l'adulte. Bien que les données pédiatriques soient rares, ces recommandations peuvent être majoritairement extrapolées à l'enfant à l'exception de la période néonatale. Ces recommandations proposent un cadre général issu de l'analyse de données nationales et internationales, voire le plus souvent d'avis d'experts quand ces données sont absentes, et entendent servir de support à la mise en place de protocoles locaux d'antibioprophylaxie propres à chaque équipe. Ces recommandations ne prétendent pas s'imposer à des protocoles locaux d'antibioprophylaxie qui tiendraient compte de particularités épidémiologiques locales concernant soit la patientèle prise en charge, soit l'écologie bactérienne propre à un centre.

Principes de l'APC chirurgicale [2]

Une antibioprophylaxie doit être utilisée dans certaines interventions de chirurgie « propre » et pour toutes les

chirurgies « propres-contaminées », même en ambulatoire (classes 1 et 2 d'Altemeier). Lorsque la chirurgie survient sur un foyer infecté ou suspect d'infection (chirurgies « contaminées » et « sales »), il faut une antibiothérapie curative (et non une antibioprophylaxie).

Le choix de l'antibiotique pour l'APC est guidé par le type de chirurgie, la cible bactérienne (correspondant aux bactéries habituellement responsables d'infection du site opératoire concerné) et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD) de l'antibiotique. Dans la mesure du possible, les molécules utilisées fréquemment en thérapeutique ne doivent pas être utilisées pour l'APC.

Chez les patients colonisés par une flore nosocomiale ou présentant un risque particulier, l'antibioprophylaxie doit être adaptée à l'écologie locale ou à celle retrouvée chez le patient, en évitant autant que possible les antibiotiques à large spectre (fluoroquinolones et céphalosporines de 3^e génération).

Il est recommandé d'administrer l'antibioprophylaxie par céphalosporine (ou ses alternatives en cas d'allergie, hors vancomycine) au plus tôt 60 minutes avant et au plus tard avant l'incision chirurgicale ou le début de la procédure interventionnelle. L'objectif de ce minutage est d'assurer une concentration antimicrobienne suffisante dans les tissus au moment de l'incision.

En cas d'utilisation de la vancomycine en antibioprophylaxie, il est recommandé de débiter l'administration intraveineuse sur 60 minutes chez le patient non obèse au plus tôt 60 minutes avant, et au plus tard 30 minutes avant l'incision (avis d'experts).

Il n'est probablement pas recommandé d'augmenter la dose unitaire de céphalosporine utilisée en antibioprophylaxie chez le patient obèse pour diminuer l'incidence d'ISO, en dehors de cas particuliers (IMC supérieur à 50 kg/m²).

L'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 minutes de l'antibioprophylaxie pour faire la part de ce qui revient à chacun des médicaments en cas d'allergie.

L'antibioprophylaxie doit avoir une durée limitée dans le temps : dose unique le plus souvent, ou, au maximum, prescription de 48 heures. La présence d'un drainage du foyer opératoire n'autorise pas à poursuivre l'antibioprophylaxie au-delà de 48 heures. De même, il n'y a pas lieu d'en donner une à l'ablation des drains et sondes.

Tableau 1 Propositions du GPIIP pour l'antibioprophylaxie chirurgicale en pédiatrie.

Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférentiels	Alternatives (allergie)	Commentaires
Chirurgie digestive			
Bactéries ciblées : <i>E. coli</i> et autres entérobactéries, <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline sensible, bactéries anaérobies (chirurgie sous-mésocolique).			
Invagination intestinale non chirurgicale	Aucune		
Cure de hernie			
Sténose du pylore			
Cholécystectomie cœlioscopique			
Endoscopie des voies biliaires			
Kyste pilonidal			
Kyste hydatique			
Chirurgie gastroduodénale (cure RGO, gastrostomie endoscopique)	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g)	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg)	
Hernie avec mise en place d'une plaque prothétique quelle que soit la voie d'abord (laparotomie - laparoscopie)	Si durée > 4h, rajouter 30 mg/kg (max 1 g)	Si durée > 4h, 10 mg/kg (max 450 mg)	
Hernie diaphragmatique		+	
Chirurgie pancréatique		Gentamicine	
Chirurgie hépatique		6 mg/kg dose unique	
Chirurgie œsophagienne (sans plastie colique) y compris dilatation			
Chirurgie des voies biliaires			
Pose de cathéter de dialyse péritonéale			
Chirurgie de l'intestin grêle sans anastomose biliodigestive	Cefoxitine 40 mg/kg (max 2 g)	Métronidazole 15 mg/kg	
Appendicite aiguë (stade 1)	Si durée > 2h, rajouter	+	
Invagination intestinale chirurgicale	40 mg/kg (max 1 g)	Gentamicine 6 mg/kg en 30 min	
		Doses uniques	

Tableau 1 (Continued)

Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférés	Alternatives (allergie)	Commentaires
Chirurgie propre sans effraction de l'appareil urinaire Prothèse testiculaire Urétroplastie (durée > 1 h) Hypospadias	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) Dose unique	Gentamicine 6 mg/kg Dose unique	
Chirurgie propre-contaminée Entérocystoplastie Génitoplastie Appendico-vésicostomie	Cefoxitine 40 mg/kg (max 2 g) Si durée > 2h, rajouter 40 mg/kg (max 1 g) + Métronidazole 15 mg/kg (max 1 g) dose unique	Métronidazole 15 mg/kg + Gentamicine 6 mg/kg en 30 min Doses uniques	
Chirurgie orthopédique et traumatique Bactéries ciblées : <i>Staphylococcus aureus</i>, staphylocoques coagulase négative, streptocoques, <i>Propionibacterium acnes</i>, anaérobies (<i>Clostridium perfringens</i>), <i>E. coli</i>, <i>E. cloacae</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Bacillus cereus</i>.			
Chirurgie des parties molles sans implant Chirurgie du rachis sans pose de matériel Ténotomies aponévrotomies même multiples Exostose, synostose Ablation de matériel Injection de toxine Ponction articulaire diagnostique Arthrographie, arthroscopie Ligamentoplastie Synoviorthèse Kyste synovial Ostéosynthèse de fracture fermée, par voie percutanée Plaie distale de doigt, avec ou sans fracture Plaie des parties molles, non contuse et non souillée macroscopiquement	Aucune		
Mise en place de matériel Ostéotomie - Arthrotomie Chirurgie du rachis avec mise en place de matériel prothétique dans le cadre d'une scoliose idiopathique ou non-idiopathique Fracture ouverte stade 1 de Gustillo Plaie articulaire Ostéosynthèse de fracture fermée, par abord chirurgical	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) Si durée > 4h, rajouter 30 mg/kg (max 1 g)	Clindamycine 10 mg/kg pré-op (max 900 mg) réinjection 10 mg/kg si >4h OU Vancomycine 20 mg/kg en 120 min dose unique	Vancomycine si colonisation par staphylocoque métiR. L'ajout d'amikacine peut être justifié en cas d'incidence élevée d'ISO à BGN, notamment après chirurgie de scolioses non-idiopathiques

Tableau 1 (Continued)			
Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférés	Alternatives (allergie)	Commentaires
Fracture ouverte stade II–III de Gustillo Large plaie des parties molles contuse ou macroscopiquement souillée	Amoxicilline/acide clavulanique 50 mg/kg (max 2 g) Réinjection 50 mg/kg (max 1 g) si > 2h	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg) Réinjection 10 mg/kg (max 600 mg) si > 4h + Gentamicine 6 mg/kg en 30 min puis 5 mg/kg/j	En cas de contamination majeure du foyer de fracture et avec un délai de prise en charge prolongée, la chirurgie des fractures Gustillo 2 et 3 peut être considérées après avis infectiologique comme de classe Altmeier 3-4, justifiant une antibiothérapie curative
Chirurgie ophtalmologique			
Bactéries ciblées : staphylocoques (coagulase négative ++, aureus), streptocoques, Bactéries gram négatif (<i>H. influenzae, pseudomonas</i> spp, etc)			
Chirurgie de la cornée, du glaucome, de la rétine et du vitré Chirurgie des paupières, des voies lacrymales, du strabisme ou de l'orbite Ponctions, injections intra-vitréennes Ponctions de chambre antérieure	Aucune		
Cataracte simple ou combinée (chirurgie de la cornée, du glaucome, de la rétine et du vitré effectuées dans le même temps opératoire qu'une chirurgie de cataracte).	Cefuroxime Intra-camérulaire 1 mg dans 0,1 mL en fin d'intervention	Moxifloxacine Intra-camérulaire 0,480 mg/0,3 mL en fin d'intervention	
Chirurgie et traumatisme à globe ouvert (autre que cataracte)	Vancomycine 1 mg/0,1 mL et Cefazidime 2,25 mg/0,1 mL injection intravitréenne en fin d'intervention		Pas d'indication à associer une antibiothérapie par voie systémique

Tableau 1 (Continued)

Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférés	Alternatives (allergie)	Commentaires
Chirurgie ORL et dentaire			
Bactéries ciblées : <i>Streptococcus</i>, bactéries anaérobies, <i>S. aureus</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>E. coli</i>.			
Chirurgie plastique de l'oreille externe (otoplastie, otopoïèse)	Aucune		
Chirurgie de l'oreille moyenne (tympoplastie, myringoplastie, tympanotomie, perforation tympanique, ossiculoplastie, otospongiose, cholestéatome non infecté)			
Adénoïdectomie			
Amygdalectomie			
Chirurgie de la parotide et des glandes salivaires sans accès par cavité buccale			
Chirurgie vélopalatine			
Chirurgie thyroïdienne			
Biopsies/exérèses ganglionnaires			
Cervicotomie			
Trachéotomie			
Fistules arcs branchiaux ou kyste du tractus thyroglasse			
Chirurgie des cavités sinusiennes (méatotomie, ponction du sinus maxillaire)			
Extractions dentaires multiples non septiques ou extraction de dents de sagesse sans fraisage (sauf prévention de l'endocardite)			
Pose de matériel d'ancrage orthodontique			
Implant cochléaire	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) Dose unique	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg)	
Chirurgie de la parotide et des glandes salivaires avec accès par cavité buccale	Amoxicilline/acide clavulanique	Gentamicine 6 mg/kg dose unique	
Chirurgie cervico-faciale avec ouverture buccopharyngée.	50 mg/kg (max 2 g), puis 50 mg/kg (max 2 g)/2h en	+	
Chirurgie nasopharyngienne avec méchage	peropératoire, puis	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg),	
Chirurgie rhinologique avec mise en place d'un greffon ou reprise chirurgicale, septoplastie, rhinoseptoplastie	50 mg/kg (max 1 g)/6h pendant 24h	puis si durée > 4h : 10 mg/kg (max 450 mg), puis 10 mg/kg (max 600 mg)/6h pendant 24h	

Tableau 1 (Continued)

Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférés	Alternatives (allergie)	Commentaires
Extractions dentaires de dents incluses (dont dents de sagesse, ectopiques ou non) Extractions dents en désinclusion Extraction dents de sagesse avec fraisage et extraction dentaire multiple septique (ou prévention endocardite)	Amoxicilline 50 mg/kg (max 2 g)	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg)	
Neurochirurgie			
Bactéries ciblées : entérobactéries (surtout après craniotomies), staphylocoques (<i>S. aureus</i> et <i>epidermidis</i>, (surtout après pose de dérivation ou craniotomies), bactéries anaérobies de la flore tellurique (surtout après plaie craniocérébrale).			
Dérivation ventriculaire externe du LCS Pose de PIC Fracture base du crâne avec ou sans rhinorrhée	Aucune		
Anomalie de fermeture du tube neural (myeloméningocèle, spina bifida) Dérivation interne du LCS (ventriculopéritonéale) Ventriculocisternostomie Craniotomie – Craniosténose Ventriculoscopie Neurochirurgie par voie trans-sphénoïdale et trans-labyrinthique Radicotomie Pose de pompe à destination médullaire Pose d'électrode de stimulation cérébrale ou médullaire Pose de stimulateur	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) Dose unique Si durée > 4h, rajouter 30 mg/kg (max 1 g)	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg)	Ou Vancomycine si colonisation suspectée ou prouvée par staphylocoque métiR. Ré-intervention chez un malade hospitalisé dans une unité avec une écologie à staphylocoque métiR
Chirurgie instrumentée du rachis	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) Dose unique Si durée > 4h, rajouter 30 mg/kg (max 1 g) + Gentamicine si rachis secondaire 6 mg/kg dose unique	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg) + Gentamicine si rachis secondaire 6 mg/kg dose unique	L'ajout d'amikacine peut être justifié en cas d'incidence élevée d'ISO à BGN, notamment après chirurgie de scolioses non-idiopathiques
Plaies craniocérébrales pénétrantes ou non	Amoxicilline/acide clavulanique 50 mg/kg (max 2 g) Dose unique (ré-injection de 50 mg/kg toutes les 2 h en période peropératoire) *48 h max si plaie souillée	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg)	

Tableau 1 (Continued)

Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférentiels	Alternatives (allergie)	Commentaires
<p>Chirurgie cardiothoracique et vasculaire Bactéries ciblées : <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, Bacilles à Gram négatif Chirurgie veineuse, Chirurgie carotidienne sans patch, Drainage péricardique, drainage pleural, médiastinoscopie, Coronarographie avec ou sans angioplastie, Pose d'ECMO/ECLS veino-veineuse ou veino-artérielle périphérique, SANS abord chirurgical (insertion percutanée seule) Cathétérisme cardiaque sans implantation de matériel prothétique, Procédure d'électrophysiologie endocavitaire Fibroscopie bronchique simple ou avec lavage bronchoalvéolaire et/ou biopsies (mini sonde...) Bronchoscopie rigide, désobstruction, Destruction de lésion par laser, cryothérapie Dilatation ou résection de sténose avec ou sans laser Chirurgie cardiaque avec CEC (abord par sternotomie ou thoracotomie)</p>	<p>Aucune</p> <p>Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) dans les 30–60 min avant incision + 20 mg/kg (max 1 g) au début de la CEC Puis 30 mg/kg (max 1 g) si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à fin de chirurgie</p>	<p>Vancomycine 30 mg/kg IVL de 60 min</p>	<p>Le volume du priming de CEC explique les besoins de majoration des doses d'antibioprophylaxie par rapport aux doses d'antibioprophylaxie pour chirurgie sans CEC.</p> <p>Vancomycine si allergie et si colonisation suspectée ou prouvée par staphylocoque métiR. Ré-intervention chez un malade hospitalisé dans une unité avec une écologie à staphylocoque métiR.</p>

Tableau 1 (Continued)

Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférés	Alternatives (allergie)	Commentaires
Toutes procédures cardiothoracique avec thoracotomie, thoracostomie ou sternotomie ou abord thoracique sous costal. Implantation chirurgicale de pace maker et ou défibrillateur. Pose d'ECMO/ECLS veino-veineuse ou veino-artérielle périphérique AVEC abord chirurgical périphérique et/ou central. Cathétérisme cardiaque interventionnel et seulement si implantation de matériel prothétique	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) Puis 30 mg/kg/4h (max 1 g/dose) peropératoire	Vancomycine 20 mg/kg en 60 min dose unique	
Pleuro-pneumectomies ou lobectomies pulmonaire Résection de bulle d'emphysème pulmonaire Chirurgie du médiastin Chirurgie du pneumothorax Décortication non infectée Exérèse pariétale partielle Exérèse de kyste hydatique du poumon, par thoracotomie	Cefazoline 30 mg/kg (max 2 g) Si durée > 4h, rajouter 30 mg/kg (max 1 g)	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg), Si durée > 4h, rajouter 10 mg/kg (max 450 mg) + Gentamicine 6 mg/kg dose unique	
Amputation de membre	Amoxicilline/acide clavulanique 50 mg/kg (max 2 g) puis 50 mg/kg (max 2 g)/6h pendant 48 h max	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg), puis 10 mg/kg/6h (max 450 mg/dose) pendant 48h + Gentamicine 6 mg/kg en 30 min puis 5 mg/kg à H24	
Chirurgie plastique Septorhinoplastie avec ou sans greffe de cartilage Pose de substitut dermique Expansion cutanée avec prothèse : pose de prothèse d'expansion Lambeaux libres micro-chirurgicaux ou pédiculés	Cefazoline 30 mg/kg Si durée > 4h, rajouter 30 mg/kg (max 1 g)	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg), Si durée > 4h, rajouter 10 mg/kg (max 450 mg)	
Chirurgie orthognatique avec ouverture buccale Amputation : phase précoce < 5 jours après les brûlures	Amoxicilline/acide clavulanique 50 mg/kg (max 2 g) Réinjection 50 mg/kg (max 2 g) si > 2h	Clindamycine 10 mg/kg (max 900 mg), puis 10 mg/kg/6h (max 450 mg/dose) pendant 48h + Gentamicine 6 mg/kg en 30 min puis 5 mg/kg à H24	

Tableau 1 (Continued)

Actes chirurgicaux	Antibiotiques préférés	Alternatives (allergie)	Commentaires
Auto greffe cutanée Greffe de matrice cutanée artificielle : si > 7j ou documentation d'une colonisation. Arthrodèse avec articulation fermée. Amputation : phase tardive > 5 jours après les brûlures. Enfouissement de cartilage pour reconstruction auriculaire Lambeaux à distance à pédicule ou vascularisation transitoire (lambeau inguinal, lambeau-greffe de Colson ou modifié Forli (cutané-abdominal), lambeau thénarien direct lambeau deltopectoral, lambeau frontal, lambeaux scalpant de Converse ou de Washio)	Antibioprofylaxie individuelle adaptée à la flore du site opératoire du patient		
Chirurgie de réduction mammaire Exérèse de gynécomastie Otoplastie Tumorectomie cutanée Greffes cutanées (hors brûlures) Expansion cutanée avec prothèse : gonflage de prothèse Plastie cutanée Pansement de brûlure initial (mise à plat de phlyctènes, lavage) et secondaire sans geste chirurgical Incision de décharge : Escarrotomie Incision de décharge : Aponévrotomie (si absence de fracture ouverte associée) Excision sans couverture Excision avec couverture temporaire (allo ou xeno greffe)	Aucune		
Radiologie interventionnelle Destruction d'une ou plusieurs tumeurs bronchopulmonaires par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique Ponctions ou cytoponctions Biopsies d'un organe superficiel ou profond par voie transcutanée avec guidage (échographique, radiologique, scanographique, remnographique (IRM)) Évacuation ou drainages d'une ou plusieurs collections d'un organe superficiel ou profond par voie transcutanée avec guidage (échographique, radiologique, scanographique, remnographique (IRM)) Injection d'agent pharmacologique dans un organe superficiel ou profond, par voie transcutanée avec guidage échographique	Aucune		

Tableau 2 Propositions du GPIP pour l'antibioprofylaxie médicale de courte durée en pédiatrie.

Situations cliniques	Antibiotiques préférentiels	Alternatives (allergie/CI)	Commentaires
Infection invasive à <i>H. influenzae</i> : méningite, septicémie épiglottite...	Rifampicine : 20 mg/kg/j en 2 prises, pendant 4 jours sans dépasser 600 mg/jour dès l'âge de 1 mois. Vaccination avant 5 ans		À proposer aux enfants de plus de 5 ans, non ou incomplètement vaccinés
Infection invasive à <i>N. meningitidis</i> : méningite, septicémie, purpura fulminans	Rifampicine : 20 mg/kg/j en 2 prises, pendant 2 jours sans dépasser 600 mg/jour Vaccination si A, C, W, Y Et B si cas groupés et selon sérotype	Ceftriaxone : 50 mg/kg ou Ciprofloxacine : 20 mg/kg (max 500 mg) Dose unique	
Coqueluche	Clarithromycine 15 mg/kg/j en 2 prises pendant 7 jours. ou Azithromycine 20 mg/kg/j en une seule prise pendant 3 jours	Cotrimoxazole : 6 mg/kg/j de triméthoprim en 2 prises par jour pendant 14 jours	Réservé aux sujets asymptomatiques non vaccinés ou avec une vaccination datant de plus de 5 ans. Doit être administré le plus tôt possible après le contact et au maximum 21 jours après le dernier contact potentiellement infectant. Concerne tous les contacts proches
Infection invasive à Streptocoque A : uniquement pour les sujets contact à risques*. Objectif : éradiquer le portage	Cefpodoxime-proxétel 8 mg/kg/j en 2 prises ou Cefuroxime axétil 30 mg/kg/j en 2 prises pendant 8 jours	Azithromycine 20 mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours ou Clindamycine 20 mg/kg/j en 3 prises par jour pendant 14 jours	* Sujets à risque : – Varicelle évolutive. – Lésions cutanées étendues, dont brûlures. – Toxicomanie intraveineuse. – Pathologie évolutive (diabète, cancer, hémopathie, VIH, insuffisance cardiaque), – Corticothérapie orale (> 5 mg/kg/j de prednisone > 5 j, ou > à 0,5 mg/kg/j de prednisone > 30 j)
Prévention du risque d'endocardite : – Prothèse valvulaire ou matériel prothétique de réparation valvulaire – Antécédent d'endocardite infectieuse – Cardiopathie congénitale cyanogène non corrigée, incluant les shunts palliatifs – Cardiopathie congénitale, corrigée avec du matériel prothétique par chirurgie ou cathétérisme interventionnel, dans les 6 mois qui suivent la correction – Cardiopathie congénitale corrigée avec défaut résiduel, sur ou autour du site réparé par patch ou par du matériel prothétique – Transplantation cardiaque développant une valvulopathie cardiaque	Amoxicilline 50 mg/kg PO ou IV (maximum 2 g) 30 à 60 minutes avant la procédure (et jusqu'à 2 heures plus tard)	Clindamycine 20 mg/kg PO 1h avant l'intervention	Les indications sont désormais limitées aux situations à haut risque d'endocardite, justifiant une antibioprofylaxie en cas de soins touchant la gencive, la région péri-apicale des dents ou en cas de brèche de la muqueuse buccale. L'ABP n'est pas recommandée dans les procédures invasives gastro-intestinales ou génito-urinaires

Tableau 3 Indications de l'antibioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque comme défini par la DGS. (BO Santé – Protection sociale – Solidarité no 2018/9 du 15 octobre 2018, page 24).

Situations	Antibioprophylaxie recommandée	Antibioprophylaxie NON recommandée sauf exceptions
Entourage proche		
Milieu familial	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	Personnes ayant participé à une réunion familiale
Garde à domicile	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Personnes ayant participé à une soirée ou à un repas entre amis
Collectivité d'enfants		
Structure de garde pour jeunes enfants (crèches, haltes garderies...)	Enfants et personnels de la même section	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centre de loisirs Activités périscolaires	Amis intimes Enfants ayant fait la sieste dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centres ou camps de vacances	Amis intimes Enfants ayant dormi dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Milieu scolaire et autres structures apparentées		
École maternelle	Amis intimes Tous les enfants et personnels de la classe	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
École élémentaire Collège Lycée Internat	Amis intimes Voisins de classe Personnes ayant dormi dans la même chambre	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Université	Amis intimes	Cf. « Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants »
Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants		
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé e bouche à bouche, une intubation ou une aspiration endotrachéale sans masque de protection avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à la première prise d'un antibiotique efficace sur le portage	Autres personnels ayant pris en charge le malade
Sports	Partenaire(s) du malade [uniquement si le sport pratiqué implique des contacts physiques prolonges en face à face : judo, rugby, lutte]	Autres personnes présentes à l'entraînement
Soirée dansante Boîte de nuit	Personnes ayant eu des contacts intimes avec le malade (en dehors du flirt ou des amis intimes déjà identifiés)	Autres personnes ayant participé à la soirée
Voyage : avion, bus, train	Personne ayant pris en charge le malade pendant le voyage Personnes identifiées comme ayant pu être exposées aux sécrétions du malade	
Milieu professionnel Institutions	Personnes partageant la même chambre	Personnes travaillant dans les mêmes locaux Toutes autres personnes de l'institution
Milieu carcéral	Amis intimes Personnes partageant la même cellule	Personnes ayant des activités partagées

Posologies pédiatriques et délais de réinjection

L'efficacité de l'antibioprophylaxie est maximale si la concentration antibiotique dans le sang et les tissus est adéquate tout au long de la procédure, de l'incision à la fermeture chirurgicales [1]. Il existe peu de données en pédiatrie permettant d'évaluer les posologies nécessaires pour atteindre ces objectifs pharmacocinétiques. La posologie basée sur le poids chez les patients pédiatriques est courante, bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'études prospectives à des fins prophylactiques. Les doses préopératoires ne doivent pas dépasser la dose habituelle pour les adultes. Pour la cefazoline, céphalosporine de 1^{ère} génération, les objectifs PK/PD retenus sont une cible considérée > 2 mg/mL en fin de chirurgie, soit la CMI 90 des entérobactéries et des staphylocoques coagulases négatives, (la CMI 90 de *S. aureus* est inférieure à 1 mg/mL). Plusieurs études ont montré qu'une posologie de 30 mg/kg avec réinjection toutes les 4 heures permettaient d'atteindre ces objectifs [3,4]. La cefazoline étant une molécule hydrosoluble, la plupart des preuves soutiennent l'idée selon laquelle il n'est pas nécessaire d'administrer des doses plus élevées de cefazoline chez les patients obèses pour des interventions chirurgicales d'une durée allant jusqu'à 4 heures. Schmitz M et al. ont montré grâce à un modèle de simulation de Monte Carlo que les patients âgés de 10 à 17 ans pesant au moins 50 kg devaient recevoir une dose de 2 g de cefazoline, et ceux de moins de 50 kg devaient recevoir au maximum une dose de 1 g de cefazoline [5]. Bien qu'il n'existe pas d'étude de cohorte pédiatrique comparant les ISO en fonction de la dose administrée de cefazoline, plusieurs recommandations internationales pédiatriques proposent l'utilisation de la cefazoline à 30 mg/kg en antibioprophylaxie chirurgicale [6–10].

Pour le cefuroxime (qui peut être une alternative à la cefazoline), la vancomycine, l'amoxicilline et le métronidazole, ainsi que la clindamycine, il n'existe ni données de pharmacocinétique spécifiques à l'antibioprophylaxie ni étude de cohorte comparative. Les posologies recommandées sont issues le plus souvent d'opinions d'experts [6–10].

Les données pédiatriques concernant les délais de réinjection pendant la période opératoire sont pauvres. Une étude randomisée en neurochirurgie pédiatrique comparant 30 mg/kg de cefazoline en dose unique à des doses multiples sur 300 patients âgés de 28 jours à 18 ans ne retrouve pas de différence d'infection de site opératoire entre les 2 groupes [6].

Cependant, le rationnel pharmacocinétique sous-tend une nouvelle administration toutes les deux demi-vies et les données cliniques chez l'adultes semblent confirmer la nécessité d'une 2^e injection à 4 h [1].

Ainsi, à partir de ces données théoriques, de pharmacocinétique et cliniques, les experts recommandent une réinjection [6] :

- à H2 pour l'amoxicilline, la cefoxitine et le cefuroxime ;
- à H4 pour la cefazoline et la clindamycine ;
- pas de réinjection pour le métronidazole, la vancomycine et la gentamicine.

Les recommandations du GPIP élaborées en collaboration avec les différents groupes de spécialités au sein de la

SFAR sont résumées dans le [Tableau 1](#). Les lignes directrices publiées traitent des indications, de la sélection appropriée des antibiotiques, du dosage, des conditions de réinjections peropératoire, ainsi que de la durée de la prophylaxie. Les recommandations officielles de la SFAR n'étant pas encore officiellement disponibles à l'instant de la publication de cet article, des mises à jour seront réalisées si nécessaire.

L'antibioprophylaxie médicale courte

L'ABP médicale courte peut être indiquée dans certaines situations très bien définies comme la post exposition à des infections invasives (méningococcémie, coqueluche, infection invasive à streptocoque du groupe A) ou la prévention de l'endocardite lors de certains gestes invasifs chez des patients porteurs de cardiopathies à risque. L'antibioprophylaxie du per-partum en prévention des infections néonatales précoces à streptocoque du groupe B ne sera pas traitée ici, de même que les situations de prévention des infections chez le sujet immunodéficient, asplénique ou drépanocytaire, ou de la prévention des infections urinaires qui justifient des traitements de longue durée. La prévention en cas de morsure humaine ou animale est traitée dans l'article de Gillet *et al.* [11].

Les recommandations du GPIP pour l'antibioprophylaxie médicale courte sont résumées dans les [Tableaux 2 et 3](#).

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Haas H, Launay E, Minodier P, Cohen R, Gras-Le Guen C. Surgical and medical antibiotic prophylaxis. *Arch Pediatr* 2017;24(12S):S46–51.
- [2] Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, et al. Steering committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) responsible for the establishment of the guidelines. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38(5):549–62.
- [3] Himebauch S, Sankar WN, Flynn JM, et al. Skeletal muscle and plasma concentrations of cefazolin during complex paediatric spinal surgery. *Br J Anaesth* 2016;117(1):87–94.
- [4] Cies JJ, Moore WS, Parker J, Stevens R, Al-Qaqa Y, Enache A, et al. Pharmacokinetics of cefazolin delivery via the cardiopulmonary bypass circuit priming solution in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1342–7.
- [5] Schmitz ML, Rubino CM, Onufrak NJ, Martinez DV, Licursi D, Karpf A, et al. Pharmacokinetics and optimal dose selection of cefazolin for surgical prophylaxis of pediatric patients. *J Clin Pharmacol* 2021;61(5):666–76.
- [6] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect* 2013;14:73–156.
- [7] Del Toro López MD, Arias Díaz J, Balibrea JM, Benito N, Canut Blasco A, Esteve E, et al. Executive summary of the Consensus Document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and of the Spanish Association of

- Surgeons (AEC) in antibiotic prophylaxis in surgery. *Cir Esp (Engl Ed)* 2021;99(1):11–26.
- [8] Surgical and procedural prophylaxis. Quality statement 8 - Antimicrobial Stewardship Clinical Care Standard. <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/clinical-care-standards/antimicrobial-stewardship-clinical-care-standard/quality-statements/surgical-and-procedural-prophylaxis>.
- [9] Esposito S, Zucchelli M, Bianchini S, Nicoletti L, Monaco S, Rigotti E, et al. Surgical antimicrobial prophylaxis in neonates and children undergoing neurosurgery: a RAND/UCLA appropriateness method consensus study. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(7):856.
- [10] del Toro López MD, Díaz JA, Balibreac JM, et al. Statement executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and of the Spanish Association of Surgeons (AEC) in antibiotic prophylaxis in surgery. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2021;39:29–40.
- [11] Gillet Y, Lorrot M, Minodier P, Ouziel A, Haas H, Cohen R. Antimicrobial treatment of skin and soft tissue infections. *Infect Dis Now* 2023;53(85):104787.