

QUATRIEME CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

LES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES - 18 octobre 1991 - Lille

Sous l'égide de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue française (SPILF)

Avec la participation des : Société de Pneumologie de Langue Française - Société de Réanimation de Langue Française - Société Française de Microbiologie - Société Française d'ORL - Groupe de Pathologie Infectieuse et Tropicale de la Société Française de Pédiatrie - Association de Perfectionnement Post-Universitaire des Pneumologues.

COMITÉ D'ORGANISATION

Président : C. Chidiac (Lille) - Membres : J. Astruc (Montpellier), G. Beaucaire (Lille), E. Bergogne-Bérézin (Paris), P. Géhanno (Paris), D. Peyramond (Lyon), Y. Rogeaux (Tourcoing), L. Sido (AFORCOPI), M. Wolf (Paris).

BUREAU DES CONFERENCES DE CONSENSUS DE LA SPILF

H. Portier (Dijon), P. Choutet (Tours), D. Peyramond (Lyon), A.G. Saimot (Paris), C.J. Soussy (Créteil), J.P. Stahl (Grenoble).

EXPERTS

G. Beaucaire (Lille), E. Bergogne-Bérézin (Paris), C. Carbon (Paris), P. Carré (Toulouse), J. Casal (Madrid, Espagne), C. Chidiac (Lille), R. Cohen (Créteil), P. Dellamonica (Nice), M. Fournier (Paris), P. Géhanno (Paris), P. Geslin (Créteil), F. Gudiol (Barcelone, Espagne), O. Leroy (Lille), C. Mayaud (Paris), B. Quinet (Paris), J.L. Schmit (Amiens).

COMITÉ DE CONSENSUS

Président : Y. Mouton (Lille). - Membres : P. Begué (Paris), H. Dabemat (Toulouse), C. Dubreuil (Lyon), M. Garré (Brest), J.P. Grignet (Denain), P. Léophonte (Toulouse), H. Portier (Dijon), B. Schlernmer (Paris), J.P. Stahl (Grenoble), A.B. Tormel (Lille).

L'organisation de la réunion de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les Laboratoires suivants que nous tenons à remercier : Bayer Pharma, Institut Beecham, Bristol Myers Squibb, Diamant, Glaxo, ICI Pharma, Lederlé, Merrell Dow, Pfizer, Pharmuka, Roche, Roger Bellon, Roussel, Searle, Spécia.

QUESTIONS

1. Quels sont les arguments épidémiologiques, pharmacocinétiques et cliniques conduisant à un choix rationnel de l'antibiothérapie de l'otite moyenne aiguë de l'enfant ?
2. Faut-il traiter par antibiotiques les bronchites aiguës de l'adulte sain ou du bronchitique chronique non insuffisant respiratoire ? Par quelles molécules ? Chez quels types de patients ?
3. Quelle doit être l'antibiothérapie de première intention des pneumonies communautaires ? Quelle doit être sa réévaluation en cas d'échec, compte tenu de l'évolution des agents responsables, en particulier de la résistance des pneumocoques et cela justifie-t-il des associations ?

I - QUELS SONT LES ARGUMENTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, PHARMACOCINÉTIQUES ET CLINIQUES CONDUISANT A UN CHOIX RATIONNEL DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE DE L'OTITE MOYENNE AIGUE DE L'ENFANT ?

L'otite moyenne aiguë de l'enfant (OMA) est une infection banale mais non bénigne. La prescription raisonnée d'un antibiotique est justifiée par la possibilité de complications rares mais graves telles que les méningites. L'évolution de l'épidémiologie bactérienne impose un ajustement de l'antibiothérapie en fonction de l'émergence de nouvelles souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et d'H. influenzae résistant aux pénicillines.

Epidémiologie

Le traitement de première intention de l'OMA est probabiliste et doit être sous-tendu par les données épidémiologiques. L'OMA est due à 5 espèces bactériennes chez l'enfant de plus de 6 mois: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis,

Streptococcus pyogenes et Staphylococcus aureus. Le pourcentage d'isolement d'H. influenzae est constant quel que soit l'âge entre 6 mois et 3 ans. S. pneumoniae est plus fréquent entre 6 et 12 mois. Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus sont plus volontiers isolés avant l'âge de 6 mois.

- H. influenzae sécrète une bêta-lactamase conférant la résistance aux aminopénicillines dans 20 à 30 % des souches isolées dans les otites.
- Les pneumocoques de sensibilité diminuée représentent 22 % des pneumocoques isolés de pus d'oreille. En outre, 25 % des souches sont résistantes aux tétracyclines, 40 % à l'érythromycine et 30 % au cotrimoxazole.
- Par ailleurs, 90 % des souches de M. catarrhalis et S. aureus sécrètent une bêta-lactamase.

Arguments cliniques

Bien que le traitement de l'OMA soit probabiliste, il existe des arguments cliniques qui peuvent moduler ou infléchir la prescription d'un antibiotique tout en sachant qu'ils ne sauraient être parfaitement prédictifs :

- l'association otite-conjonctivite évoque l'infection à H. influenzae,
- l'otalgie avec fièvre supérieure à 39°C évoque l'infection à pneumocoque surtout entre 6 et 12 mois.

Antibiothérapie

La survenue rare mais possible de complications graves (otomastoïdites, méningites, cellulites) avec leurs séquelles justifie pleinement le traitement systématique par antibiotique de toute OMA.

Il faut privilégier la voie d'administration orale dans l'OMA commune non compliquée

- L'amoxicilline et les macrolides, en raison des résistances, ne doivent plus être utilisés en première intention.
- Le traitement probabiliste doit tenir compte de deux faits incontournables :
 - la production de bêta-lactamases,
 - l'émergence de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline vis-à-vis desquels les bêta-lactamines ont une activité variable : identique à la pénicilline (amoxicilline), inférieure (céfuroxime-axétil, céphalosporines de 1ère génération, céfixime).
- L'amoxicilline-acide-clavulanique reste un des traitements de choix sous réserve d'augmenter la concentra-

tion d'amoxicilline (posologie doublée à 80 mg/kg/j) en raison d'une CMI 90 à 2 mg/l.

- Les céphalosporines 2ème et 3ème génération ont des CMI 90 vis-à-vis des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline s'échelonnant de 2 à 64 mg/l : l'augmentation de la posologie n'est pas la garantie de leur efficacité clinique. Cependant, leur activité est bien ciblée pour H influenzae sécréteur de bêta lactamases.
- L'association érythromycine-sulfafurazole est active sur H. influenzae mais chacun des constituants est inactif sur environ 50 % des souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline L'utilisation de cette association dans l'OMA doit donc être appréciée par des études complémentaires
- Le céfotaxime et la ceftriaxone, actives aussi bien sur H influenzae que sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, peuvent trouver leur indication dans les otites graves.
- En cas d'allergie aux pénicillines, il faut s'adresser à l'association érythromycine sulfafurazole ou aux céphalosporines orales (allergie croisée peu fréquente).
- En cas de troubles digestifs, en particulier de diarrhée, on a recours aux céphalosporines orales ou à l'association érythromycine-sulfafurazole.

Ces recommandations thérapeutiques tiennent compte de la progression rapide de la résistance du pneumocoque. Le changement des habitudes thérapeutiques dans le choix probabiliste du traitement des otites demande à être confronté aux résultats cliniques et à l'étude plus approfondie d'échecs cliniques éventuels.

II - FAUT-IL TRAITER PAR ANTIBIOTIQUES LES BRONCHITES AIGUES DE L'ADULTE SAIN OU DU BRONCHITIQUE CHRONIQUE NON INSUFFISANT RESPIRATOIRE ? PAR QUELLES MOLÉCULES ? CHEZ QUELS TYPES DE PATIENTS ?

Bronchite aiguë de l'adulte sain

La bronchite aiguë est définie par une inflammation aiguë des bronches et des bronchioles. Son origine virale apparaît très largement prédominante. Les études comparatives contre placebo n'apportent aucun argument objectif en faveur du traitement antibiotique. L'abstention de toute prescription antibiotique est une attitude acceptable.

Cependant, la persistance d'une toux et de la purulence de l'expectoration au delà de 7 jours, la présence de râles bronchiques diffus à l'auscultation et la notion d'un tabagisme peuvent justifier l'administration d'une

aminopénicilline, d'une tétracycline ou d'un macrolide. Il ne serait pas acceptable de recourir à des antibiotiques dont l'utilisation abusive risquerait de modifier l'écologie bactérienne (fluoroquinolones, céphalosporines de 2ème génération, céphalosporines de 3ème génération,...) ni à des antibiotiques onéreux ou mal tolérés.

Bronchite aiguë chez le bronchitique chronique (en dehors de l'insuffisance respiratoire)

La bronchite chronique est définie par une toux et une expectoration 3 mois par an depuis au moins deux années consécutives. L'étiologie d'une bronchite aiguë survenant sur un terrain de bronchite chronique est difficile à apprécier. Cependant, l'analyse microbiologique fait apparaître le rôle prédominant de deux bactéries : *S pneumoniae* et *H influenzae*, même si leur caractère commensal rend aléatoire la distinction entre colonisation de la muqueuse et authentique infection.

Qui traiter ?

Parmi les 8 études réalisées dans des conditions méthodologiques acceptables, comparant antibiotiques et placebo, 2 seulement démontrent la supériorité du traitement ; ce bénéfice est réel si au moins 2 des 3 symptômes de la poussée d'exacerbation (dyspnée, augmentation du volume des sécrétions, caractère purulent de l'expectoration) sont présents initialement.

En pratique, la majorité des bronchitiques chroniques en poussée aiguë présente au moins deux de ces symptômes. L'antibiothérapie représente donc la solution de prudence même s'il n'y a pas de preuve irréfutable de son bien-fondé chez tous les patients. Deux arguments plaident en faveur de cette attitude active :

- la difficulté de différencier sur la seule clinique le caractère bronchique exclusif ou l'éventuelle participation parenchymateuse de l'infection, le doute imposant le recours au cliché thoracique ;
- la difficulté d'apprécier en pratique quotidienne l'existence éventuelle d'un retentissement respiratoire de la bronchopathie.

Par quelle molécule ?

- Aucun travail récent ne démontre la supériorité d'une molécule antibiotique par rapport à une autre.
- Il n'est donc pas licite de recourir aux produits les plus récents ou les plus innovants dans l'objectif de couvrir tous les germes potentiellement présents.
- Un traitement raisonnable de première intention peut

être une aminopénicilline, une céphalosporine de 1ère génération ou un macrolide par voie orale. La persistance des symptômes au delà de 7 jours, alors que le diagnostic est confirmé (radiographie thoracique : absence de pneumonie) et que le traitement symptomatique (kinésithérapie) est correct, doit amener à une prescription de deuxième intention : amoxicilline + acide clavulanique, céphalosporine de 2ème génération orale, voire fluoroquinolone ou céphalosporine de 3ème génération orale.

Combien de temps ?

Aucune durée de traitement n'est validée scientifiquement. L'usage est de traiter pendant 8 à 10 jours.

III - QUELLE DOIT ETRE L'ANTIBIOTHÉRAPE DE PREMIERE INTENTION DES PNEUMONIES COMMUNAUTAIRES ? QUELLE DOIT ETRE SA RÉÉVALUATION EN CAS D'ÉCHEC, COMPTE TENU DE L'ÉVOLUTION DES AGENTS RESPONSABLES, EN PARTICULIER DE LA RÉSISTANCE DES PNEUMOCOQUES ET CELA JUSTIFIE-T-IL DES ASSOCIATIONS ?

Dans tous les cas, le traitement initial des pneumonies communautaires est probabiliste. Il n'existe à ce jour aucun produit disponible incluant dans son spectre la totalité des bactéries en cause.

Les schémas d'antibiothérapie de première intention ont été consacrés par l'usage plus que par les essais thérapeutiques. Les pénicillines G et l'amoxicilline pour le pneumocoque, les macrolides pour les bactéries intracellulaires et les mycoplasmes sont les produits de référence. L'association amoxicilline-acide clavulanique a acquis également par l'usage une situation de référence en première intention lorsqu'on suspecte à la fois pneumocoque, *S. aureus*, bacilles à Gram négatif et anaérobies. Il en est de même des céphalosporines de 1ère génération sauf sur les anaérobies. Certains produits anciens ne peuvent plus être indiqués en première intention : tétracyclines, cotrimoxazole, chloramphénicol.

Les données épidémiologiques récentes montrent que le pneumocoque est le plus fréquemment en cause, en ville comme à l'hôpital et quel que soit le terrain. L'incidence de *M. pneumoniae* est plus élevée chez les sujets jeunes ; celle de *C. pneumoniae* doit être précisée en France ; enfin celle de *Legionella pneumophila* est probablement inférieure à 5 %. *S. aureus* et les entérobactéries représentent 10 à 20 % des cas de pneumonies

des sujets de plus de 75 ans ou des patients débilisés. Les anaérobies sont évoqués en cas de trouble de la déglutition. *H. influenzae* n'est qu'exceptionnellement en cause.

Ni les éléments cliniques, ni les éléments radiologiques, ne permettent de prédire avec suffisamment de pertinence l'agent infectieux responsable. L'antibiothérapie empirique est donc fondée sur les probabilités liées à l'épidémiologie et au terrain. C'est également le cas à l'hôpital, avant l'obtention de renseignements microbiologiques. La gravité amène en outre parfois à élargir le spectre de l'antibiothérapie de première intention. L'évolution des résistances acquises concerne principalement le pneumocoque : 20 % de résistance aux macrolides, 16 % de résistance à la pénicilline sur l'ensemble des souches testées en 1991, mais moins de 3 % sur les souches isolées de pneumonies avec hémoculture positive, inhibées par moins de 4 mg/l de pénicilline.

Aucune des nouvelles molécules administrables par voie orale n'apparaît supérieure aux molécules de référence. Les nuoroquinolones sont aussi actives que les macrolides sur les agents intracellulaires et *M. pneumoniae*.

Vis-à-vis des pneumocoques résistants, seuls l'amoxicilline, le céfotaxime, la ceftriaxone et l'imipénème conservent parmi les bêta-lactamines des CMI 90 compatibles avec une activité clinique. Dans l'expérience clinique espagnole, les bêta-lactamines citées n'ont jamais été prises en défaut. Les quinolones commercialisées ne constituent pas un recours.

Les glycopeptides, la rifampicine et la pfistinamycine sont également régulièrement actifs *in vitro*.

Quelle est la stratégie proposée ?

- Adulte présumé sain, sans signe de gravité

L'attitude consacrée par l'usage n'a pas lieu d'être modifiée : le choix est à faire entre amoxicilline et macrolide. Ce serait une erreur de ne pas prescrire un antibiotique régulièrement actif sur le pneumocoque pour une pneumonie franche : l'amoxicilline est dans ce cas l'antibiotique de choix. L'usage en France est maintenant d'appliquer une posologie de 1 g 3 fois par jour. Chez l'adulte jeune avec une pneumonie bénigne, d'allure atypique, un macrolide est recommandé. Dans tous les cas, la réévaluation est systématique entre 48 et 72 heures. L'absence d'amélioration clinique conduit à inverser la prescription antibiotique initiale ou à associer les deux produits. Toute forme traînante impose la radiographie pulmonaire. Toute aggravation rapide conduit à l'hospitalisation.

- Adulte "fragile" à risque

Le spectre visé par l'antibiothérapie doit être élargi et inclure pneumocoque, bacilles à Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*), *S. aureus*. Il y a plusieurs choix possibles, qu'il s'agisse de l'association amoxicilline-acide clavulanique ou des céphalosporines orales, mais aucun n'est exempt de faiblesses. Aucune donnée de la littérature ne permet de privilégier un produit par rapport aux autres. Lorsqu'une pneumonie de déglutition est envisagée, le recours à l'association amoxicilline-acide clavulanique est justifié (anaérobies).

Chez ce sujet à risque, un échec du traitement conventionnel en raison d'une infection à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline doit être redouté. Il faut alors envisager soit l'augmentation de la posologie d'amoxicilline, soit utiliser la ceftriaxone.

Le risque d'une infection à *L. Pneumophila* peut inciter à associer un macrolide ou une fluoroquinolone, d'emblée, ou en cas d'échec du traitement de première intention.

Patients hospitalisés en raison de symptômes graves

Les prélèvements microbiologiques sont obligatoires. L'antibiothérapie doit être mise en route d'emblée par voie parentérale et couvrir toutes les éventualités dans l'attente d'arguments étiologiques formels.

Les associations sont alors indispensables : amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine de 3ème génération + macrolide ou fluoroquinolone.

Devant la certitude d'une pneumococcie et dans l'état actuel de la résistance, il ne semble pas légitime de recourir à un autre traitement que la pénicilline G (300 000 UI/kg/j) ou l'amoxicilline à forte dose (150 mg/kg/j).

Dans tous les cas, le traitement doit être réévalué quotidiennement en fonction de l'état du malade et des informations microbiologiques recueillies. Celles-ci conduisent à un ajustement du traitement ciblant l'agent identifié.