

Antibiothérapie des pleuropneumopathies de l'enfant : évolution ou révolution ?

Antibiotics for pleural empyema in children: evolution or revolution?

Y. Gillet*



Parmi les infections graves de l'enfant, les pleuropneumopathies tiennent une place à part en raison, d'une part, de l'absence remarquablement fréquente de documentation bactériologique, puisque le taux d'infections documentées excède rarement 50 %, y compris dans les séries récentes (1, 2), d'autre part, du fait des fluctuations très importantes de leur épidémiologie, aussi bien en termes d'incidence globale qu'en ce qui concerne la part respective des germes responsables. Selon les régions, l'incidence des empyèmes chez l'enfant est estimée entre 0,6 et 6/100 000 enfants et aurait eu tendance à augmenter au moins jusqu'au milieu des années 2000, sans que les causes de cette augmentation ne soient clairement identifiées (3-6). Nous aborderons ici uniquement le traitement des pleuropneumopathies communautaires, survenant en l'absence de facteurs favorisants locaux (traumatisme, inhalation) ou généraux (mucoviscidose, immunosuppression) mais présentant un retentissement suffisamment significatif pour justifier d'une prise en charge spécifique. Ainsi, l'épanchement parapneumonique de faible abondance, sans signe de transformation purulente, n'entre pas dans notre propos.

Afin de mieux comprendre les propositions d'antibiothérapie, il apparaît nécessaire de se pencher en premier lieu sur ce que l'on sait de l'épidémiologie des différents germes responsables, ainsi que sur son évolution et les déterminants de cette évolution, si possible en France lorsque les données sont disponibles. Nous aborderons donc successivement les problèmes posés par les 3 principaux germes retrouvés dans les pleuropneumopathies de l'enfant, à savoir le pneumocoque, le staphylocoque doré et le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. En effet, quelles que soient les études, ce sont ces

3 germes qui sont retrouvés dans des proportions variables, et nous verrons que chacun d'entre eux pose des problèmes spécifiques.

Pleuropneumopathies à pneumocoque

Le pneumocoque a toujours dominé l'épidémiologie européenne des pneumonies et des pleuropneumopathies bactériennes communautaires de l'enfant, notamment depuis les années 1990, tout du moins dans les pays développés où la vaccination généralisée contre *Haemophilus influenzae* de type b a entraîné la quasi-disparition des infections invasives dues à ce germe. Ainsi, une étude rétrospective française conduite dans 37 services de pédiatrie entre 2002 et 2003 retrouvait le pneumocoque comme responsable de pleuropneumopathie dans 80 % des cas documentés, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* arrivant loin derrière puisque représentant respectivement 10 et 6 % des bactéries identifiées. Comme souvent dans cette situation, le taux de documentation bactériologique était faible puisqu'une bactérie n'avait pu être mise en évidence que dans 36 % des cas (1). Cette "domination épidémiologique" a cependant connu, au cours des 3 dernières décennies, de profonds changements qui ont toujours été la conséquence, néfaste ou bénéfique, de l'intervention humaine. Schématiquement, on peut distinguer 3 grandes périodes dans l'histoire récente des pneumonies et pleuropneumonies à pneumocoque : la période "prérésistance", jusqu'au début des années 1990, au cours de laquelle, si le pneumocoque règne en maître sur les pneumonies bactériennes de l'en-

* Service d'urgences et de réanimation pédiatrique, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron ; Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique.

Points forts⁺

- » L'épidémiologie des pleuropneumopathies de l'enfant a été considérablement modifiée par les vaccins pneumocoque conjugués avec diminution de leur incidence et diminution des souches résistantes.
- » Cette évolution permet une simplification du traitement des pleuropneumopathies à pneumocoque : une monothérapie par amoxicilline est le schéma recommandé dans ce cas.
- » La possibilité d'un autre germe (Staphylocoque doré et Streptocoque A) doit être prise en compte, notamment lorsqu'il existe des signes de gravité et/ou des signes toxiques. L'association amoxicilline acide clavulanique est alors préconisée en traitement probabiliste. L'adjonction d'un traitement anti-toxinique (Clindamycine) doit être systématiquement envisagée.

fant, son traitement antibiotique demeure assez aisé puisque toutes les souches sont très sensibles aux bêta-lactamines, y compris à la pénicilline G ; la période des "PSDP" (pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline), qui débute dans les années 1990 et au cours de laquelle la résistance à la pénicilline va globalement augmenter de façon importante, particulièrement chez l'enfant et notamment en France, pour atteindre des taux supérieurs à 50 % ; et, enfin, la période actuelle au cours de laquelle l'épidémiologie des infections pneumococques est profondément modifiée par l'arrivée des vaccins conjugués d'abord à 7 (PCV-7, recommandé depuis 2003 en France), puis à 13 valences (PCV-13, depuis juin 2010). La situation épidémiologique des pleuropneumopathies bactériennes suit cette évolution, avec cependant quelques particularités propres aux spécificités de l'infection pleuropulmonaire. En effet, comme pour toutes les infections invasives à pneumocoque, les pleuropneumopathies ne sont dues qu'à un nombre relativement limité de sérotypes parmi les 90 que comptent les pneumocoques. Ainsi, la résistance, même au moment du "pic" des années 2000, a toujours été très variable d'un sérotype à l'autre, la distribution des sérotypes étant elle-même dépendante, nous l'avons dit, du site de l'infection mais également de l'âge de l'enfant. Dans une étude conduite en France entre 2002 et 2004, la moitié des souches responsables de pleuropneumopathie de l'enfant appartenaient soit au sérotype 19, soit au sérotype 1 ; le sérotype 19 était souvent résistant et se retrouvait surtout chez les moins de 5 ans alors que le sérotype 1, constamment sensible, était très majoritaire chez les grands enfants (7). Dans une même période et pour une même maladie coexistaient donc des souches parfaitement sensibles et des souches à haut potentiel de résistance. L'évolution et la place prise par les différents sérotypes vont être complètement modifiées par l'introduction puis la généralisation en Europe des vaccins conjugués à 7 puis 13 valences.

Influence de la vaccination

Les vaccins antipneumococciques conjugués étaient initialement conçus pour lutter contre les infections

les plus invasives (méningites et septicémies) et pour protéger contre les sérotypes les plus résistants. Leur impact sur les pleuropneumopathies était donc hypothétique, et on a même craint que, en raison de leur effet sur le portage, leur utilisation large conduise à libérer une niche écologique susceptible de favoriser notamment les infections staphylococciques comme cela a pu être évoqué aux États-Unis (8, 9). De même, l'implémentation du vaccin PCV-7 s'était accompagnée d'une augmentation relative des pleuropneumopathies chez le grand enfant selon certaines études (3, 10). Néanmoins, l'étude des sérotypes responsables de pleuropneumonies en France au début des années 2000 montrait que, si le vaccin conjugué 7-valent ne couvrait que 26,6 % des souches, le passage au vaccin à 13 valences devrait permettre de rattraper la quasi-totalité des cas, avec un taux de couverture théorique des sérotypes impliqués supérieur à 96 % (7). Cette efficacité théorique a été confirmée à la suite de la mise en place en France d'un observatoire des pneumopathies de l'enfant. Cet observatoire, rassemblant 8 services d'urgences pédiatriques de CHU, a permis de colliger 5 645 cas de pneumopathies communautaires et, parmi elles, 365 cas présentant un épanchement pleural significatif. La prédominance du pneumocoque est confirmée puisqu'il représentait près de 83 % des infections pulmonaires et pleuropulmonaires documentées par l'observatoire entre 2009 et 2012. La proportion de pneumocoque retrouvée en cas de pleuropneumopathies était comparable, avec 79 % des cas documentés contre respectivement 12,4 % pour *Staphylococcus aureus* et 8,5 % pour *Streptococcus pyogenes*. Cette surveillance longitudinale par l'observatoire a permis de démontrer un impact très net de la vaccination sur les pleuropneumopathies en général, puisque leur nombre a diminué de 52,7 % entre la période 2009-2010 (avant l'introduction du PCV-13) et la période 2011-2012 (post-PCV-13) [11]. La poursuite de la surveillance a montré que cette diminution d'incidence se confirmait au cours du temps puisque moins de 50 cas de pleuropneumopathies ont été colligés par l'observatoire en 2015, ce qui représente une diminution de 72,3 % par rapport à 2009 (données non publiées).

Mots-clés

Pleuropneumopathie communautaire de l'enfant

Pneumocoque

Staphylocoque doré

Streptocoque

Highlights

» *The introduction of pneumococcal conjugate vaccines has led to dramatic changes in the epidemiology of pleuropneumonia in children. Its global incidence has decreased, and pneumococcus-resistant strains have become rare.*

» *Such an evolution has allowed for a simplification in the antibiotherapy for pneumococcal pleuropneumonia: intravenous amoxicillin alone is recommended.*

» *However, other bacteria (ie *S. aureus* and *S. pyogenes*) should be considered, especially if signs of severity are present, or toxic symptoms (shock, respiratory distress and erythroderma). The adjunction of beta-lactamase inhibitors (clavulanate), if available, is therefore required for undocumented cases, and an anti-toxic treatment (clindamycin) should be discussed.*

Keywords

Community-acquired pleuropneumonia in children

Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)

Staphylococcus aureus

Streptococcus pyogenes

(Group A *Streptococcus*)

Évolution des résistances

Il n'existe pas de données spécifiques sur l'évolution de la résistance des pneumocoques dans les pleuropneumopathies en France. Néanmoins, on peut sans grand risque affirmer que cette évolution suit la tendance générale vers une diminution marquée du nombre de pneumocoques résistants chez l'enfant, particulièrement dans les infections invasives. Ainsi, les résistances semblent pour l'heure se cantonner aux souches anciennement connues comme résistantes, notamment celles de sérotype 19A, que l'on retrouve encore, essentiellement chez des enfants non ou insuffisamment vaccinés. Le principal sérotype non contenu dans le PCV-13 et possédant un potentiel invasif significatif, à savoir le sérotype 24F, n'est qu'assez rarement de sensibilité diminuée à la pénicilline et, dans ce dernier cas, il s'agit le plus souvent d'une sensibilité intermédiaire et non de souches hautement résistantes (12).

Cette diminution relative et absolue du nombre de pleuropneumopathies dues au pneumocoque invite donc à s'intéresser plus particulièrement aux autres bactéries retrouvées dans les empyèmes pleuraux de l'enfant, à savoir le staphylocoque doré et le streptocoque bêta-hémolytique de groupe A.

Pleuropneumonies staphylococciques

Jusqu'au début des années 2000, les pleuropneumopathies staphylococciques de l'enfant étaient considérées comme très rares et correspondaient au tableau clinique spécifique de "staphylococcie pleuropulmonaire du nourrisson" décrit dès les années 1940 (13) et caractérisé par :

- une survenue chez le très jeune enfant, le plus souvent avant l'âge de 1 an, la majorité des cas étant observés avant l'âge de 6 mois ;
- sa présentation clinique associant des signes infectieux, une détresse respiratoire et souvent un ballonnement abdominal important réalisant un tableau d'abdomen "pseudo-chirurgical" ;
- son aspect radiologique de pneumonie ronde, présentant souvent plusieurs foyers volontiers abcédés, voire excavés sous forme de bulles réalisant un aspect de "pneumonie bulleuse" (figure 1) considérée comme pathognomonique du *S. aureus* (14) ;
- la fréquence importante des atteintes pleurales sous la forme d'empyèmes plus ou moins associés à

la rupture de bulles dans la cavité pleurale, réalisant alors un tableau de pyo-pneumothorax, lui aussi très évocateur de la présence de *S. aureus* ;

➤ enfin, sa gravité, puisque malgré l'utilisation d'antibiotiques actifs sur le staphylocoque (à l'époque, tétracyclines, chloramphénicol et érythromycine) et les techniques de drainage pleural, la mortalité atteignait 23 % dans une série australienne de 1955 (13). Les séquelles sont fréquentes, sous la forme de lésions bulleuses, kystiques (pneumatocèles) pouvant être impressionnantes, mais dont le retentissement clinique est assez faible, justifiant l'abstention de tout traitement (13).

Les causes de l'augmentation de fréquence des staphylococcies pleuropulmonaires au cours des années 1950-1960 demeurent mal connues et, pour des raisons que l'on ignore, les souches responsables, caractérisées à l'époque par un type phagique particulier (type 80-81), sont devenues beaucoup moins fréquentes à partir du milieu des années 1960. La staphylococcie pleuropulmonaire du nourrisson a depuis été considérée comme une entité très rare. Néanmoins, certaines petites séries ont continué à être décrites (15).

En 2002, une nouvelle forme clinique de pneumopathie staphylococcique, elle aussi très fréquemment accompagnée d'épanchement pleural (55 % des cas), a été individualisée : la pneumonie staphylococcique nécrosante (16, 17). Cette forme de pneumopathie, qui touche principalement l'enfant et l'adulte jeune, est particulièrement grave puisque la mortalité, initialement estimée à près de 75 %, avoisine encore les 40 % dans les séries les plus récentes (18). Ces pleuropneumopathies, outre leur gravité, sont caractérisées par leur tableau clinicobiologique spécifique associant une atteinte bilatérale suivie d'une détresse respiratoire rapide, une instabilité hémodynamique, des hémoptysies fréquentes, parfois massives et

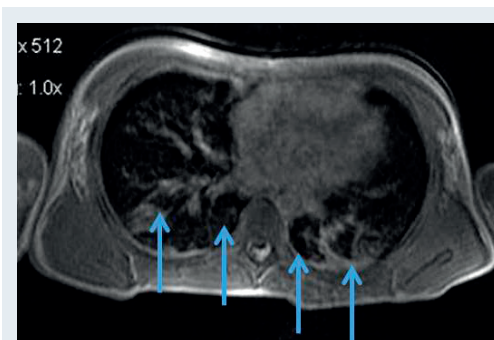


Figure 1. Tomodensitométrie – Pneumonie bulleuse staphylococcique (flèches bleues : bulles séquellaires).

une leucopénie profonde. La survenue de ce tableau spécifique est associée à la production par la souche staphylococcique d'une exotoxine rarement identifiée par ailleurs : la leucocidine de Panton-Valentine (ou *Panton-Valentine Leucocidin* [PVL]). Cette toxine, produite par moins de 2 % des souches de *S. aureus* en Europe, possède des propriétés nécrosantes (*figure 2*) et est, comme son nom l'indique, toxique pour les leucocytes humains. Une autre des caractéristiques de cette toxine est son association fréquente avec certaines souches de *S. aureus* communautaires résistant à la méticilline qui, alors qu'elles demeurent rares en France, sont devenues en quelques années extrêmement fréquentes aux États-Unis, au point parfois de supplanter les souches sensibles à la méticilline. Ce succès épidémiologique dans le continent nord-américain, associé au succès de la vaccination antipneumococcique, a fait que l'on a pu observer chez l'enfant une augmentation considérable de la proportion d'empyèmes pleuraux staphylococciques outre-Atlantique, aussi bien en proportion qu'en valeur absolue, alors même que l'incidence globale des empyèmes diminuait chez l'enfant (8). Néanmoins, alors que la majorité des souches concernées possède les gènes codant pour la PVL et, contrairement à ce qui avait été observé initialement avec les formes nécrosantes en France, la gravité de ces pleuropneumopathies staphylococciques apparaît aux États-Unis nettement moindre, avec une mortalité inférieure à 1 % et un tableau clinique se rapprochant des staphylococcies pleuropulmonaires "historiques" (9). Quoiqu'il en soit, la résistance à la méticilline, qui demeure rare en France (de 5 à 30 % des cas de pneumonies à *S. aureus* rapportés au Centre national de référence [CNR]), semble jouer un rôle très marginal dans la gravité (18). Si de nombreuses explications ont été avancées pour tenter de comprendre les différences entre pleuropneumonies nécrosantes et empyèmes staphylococciques "simples" (rôle du terrain, de l'immunité, de la virulence particulière de certaines souches, des co-infections virales, etc.), aucune n'a pour l'instant été démontrée.

Pleuropneumopathies à *Streptococcus pyogenes*

Parmi les infections invasives à *S. pyogenes*, les infections respiratoires basses occupent une place plutôt marginale à côté des bactériémies, des infections de la peau et des tissus sous-cutanés, des infections ostéo-articulaires et des syndromes de choc toxique.

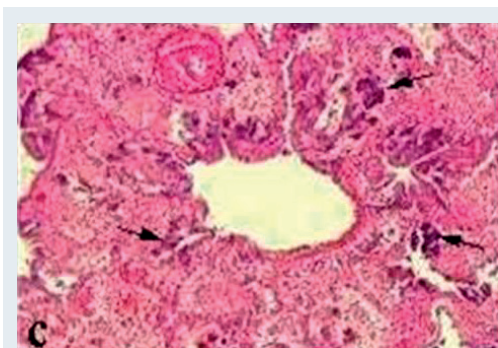


Figure 2. Nécrose alvéolaire diffuse dans le cadre d'une pneumonie staphylococcique PVL+.

Elles représenteraient quand même 4 à 20 % (voire 60 % dans une seule étude) des infections invasives (19), et il n'existe que très peu de données spécifiques à ce germe dont la fréquence relative au sein des pleuropneumopathies est extrêmement variable d'une série à l'autre. Ainsi, si *S. pyogenes* ne représente que 8,5 % des pleuropneumopathies communautaires colligées par l'observatoire français, une étude réalisée entre 1990 et 2007 au Québec retrouvait une proportion de *S. pyogenes* de 30 % (6). Il n'y a pas d'explication claire à une telle différence, si ce n'est que l'étude québécoise, réalisée à partir des données administratives, est probablement plus exhaustive que l'observatoire français qui s'appuie uniquement sur les services d'urgences. Probablement du fait de cette relative rareté, il existe peu de données sur d'éventuelles caractéristiques spécifiques. Cependant, une étude française a permis en 2016 de mieux appréhender les caractéristiques propres aux pleuropneumopathies dues à *S. pyogenes* (20). Cette étude portant sur 50 cas, qui ont été appariés centre par centre avec 50 cas de pleuropneumopathie à pneumocoque, a montré que *S. pyogenes* était associé à une survenue à un âge plus jeune, avec une médiane de 2 ans, alors qu'elle est de 4,1 ans pour l'ensemble des pleuropneumopathies de l'observatoire. Par ailleurs, la responsabilité de *S. pyogenes* est dans cette étude significativement associée aux antécédents récents de varicelle, ce qui était déjà connu (21), mais également à des caractéristiques spécifiques telles que la présence de signes toxiques (*figure 3*, p. 228) dans 62 % des cas et, surtout, à une instabilité hémodynamique (74 % des cas versus 48 % en cas de pneumocoque), nécessitant plus souvent le recours à la réanimation (86 versus 56 %). Les pleuropneumopathies à *S. pyogenes* sont donc manifestement plus graves que leurs homologues dus



Figure 3. Érythrodermie + éléments purpuriques dans un choc toxinique à streptocoque A.

au pneumocoque, même si la mortalité entre les 2 groupes est comparable (20).

Au total, il apparaît assez clairement que, malgré des caractéristiques cliniques proches, chacun des trois germes est susceptible d'induire un tableau plus ou moins spécifique (*tableau*). Il est donc important d'obtenir rapidement une documentation bactériologique en cas d'empyème pleural, et cela non seulement pour guider l'antibiothérapie, mais également pour anticiper certaines évolutions pouvant être sévères.

Évolution des recommandations concernant l'antibiothérapie

Ce paragraphe se réfère à la situation antérieure à la publication des dernières recommandations du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) en 2016, qui font l'objet d'un paragraphe

spécifique. Du fait de l'absence fréquente de documentation bactériologique, l'antibiothérapie des pleuropneumopathies est le plus souvent probabiliste, et il n'existe aucune étude ayant permis de privilégier une stratégie antibiotique plutôt qu'une autre, ce d'autant plus que, comme nous l'avons vu, les résistances et la part relative des différentes espèces varient de façon notable au cours du temps. Les recommandations sont donc fondées sur des avis d'experts, eux-mêmes s'appuyant si possible sur l'épidémiologie locale et, plus récemment, sur les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules considérées. Cette approche, bien qu'en apparence tout à fait scientifique, tend cependant à surestimer le poids de la résistance puisque seuls les cas documentés sont pris en compte, les situations dans lesquelles l'infection a été "décapitée" étant par définition non documentées, alors qu'elles correspondent a priori à des situations d'antibiothérapie efficace. De plus, alors que l'efficacité précoce de l'antibiothérapie est un facteur pronostique parfaitement documenté dans de nombreuses infections bactériennes, il n'en est pas tout à fait de même pour les pleuropneumopathies qui, dans un grand nombre de cas, semblent évoluer indépendamment de l'infection elle-même. Ainsi, il est fréquent d'observer une détérioration clinique et la persistance, voire l'aggravation de la fièvre, alors même que les prélèvements pleuraux sont stérilisés, et il n'a jamais été démontré que la présence d'une souche de pneumocoque résistante était associée à une évolution péjorative (22, 23). Enfin, l'absence de disponibilité de certains produits ou de certaines formes galéniques (comme l'amoxicilline par voie intraveineuse [i.v.] aux États-Unis) peut expliquer certaines discordances dans les recommandations d'un pays à l'autre.

Tableau. Éléments d'orientation en faveur des différents germes. Attention, aucun n'est spécifique et la documentation bactériologique demeure indispensable.

Bactérie	Aspects cliniques/paracliniques	Évolution	Signes de gravité
Pneumocoque	- Pneumopathie unilatérale, systématisée - Épanchement souvent secondaire Tout âge	- Amélioration initiale sous amoxicilline - Cloisonnement de l'épanchement	- Épanchement abondant
Staphylocoque doré	- Pneumopathie bilatérale d'emblée ou secondairement, aspect "bulleux" - Épanchement pleural d'emblée - < 1 an ou adolescents	- Pas d'amélioration sous amoxicilline - Évolution vers SDRA - Localisations extrarespiratoires	- Leucopénie - Hémoptysie - SDRA
Streptocoque A	- Pneumopathie uni- ou bilatérale - Signes toxiques (érythrodermie) - Choc précoce - Jeunes enfants	- Aggravation très rapide - Choc grave, au premier plan	- Érythrodermie - Choc - SDRA

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Quoi qu'il en soit, du fait de la prédominance historique des infections à pneumocoque, c'est ce germe qui a été ciblé en priorité par les recommandations, notamment en France où il a longtemps été admis que l'évolution péjorative vers la constitution d'un épanchement puis d'un empyème pleural était pratiquement synonyme de pneumocoque et, par extension, de pneumocoque résistant. Au fur et à mesure de l'évolution des résistances, on a donc observé une escalade parfois déraisonnable dans le traitement des pleuropneumopathies de l'enfant. Ainsi, dans l'enquête rétrospective de 2003-2004, seuls 48 % des cas étaient traités en monothérapie, majoritairement par amoxicilline ± acide clavulanique (63 % des monothérapies) ou céphalosporine de troisième génération (C3G) [34 % des monothérapies]. Plus de 39 % des cas avaient reçu une bithérapie associant soit un aminoside à une bêtalactamine (C3G [28,3 %], amoxicilline/acide clavulanique [7,6 %]), soit un glycopeptide à une bêtalactamine (C3G [18,3 %] et amoxicilline/acide clavulanique [16,3 %]), soit enfin une association C3G et fosfomycine dans 15,2 % des cas. Enfin, près de 13 % des patients recevaient une triple association de bêtalactamines + aminosides + glycopeptides (1). La simple lecture de ces schémas thérapeutiques utilisant des molécules à mauvaise diffusion pulmonaire (glycopeptides et aminosides) et peu actifs sur les streptocoques (aminosides et fosfomycine) montre combien la peur des résistances avait abouti à des antibiothérapies inappropriées et excessives. À partir de 2005, le GPIIP a tenté de rationaliser l'antibiothérapie des pleuropneumopathies de l'enfant en publiant des recommandations basées sur la pharmacocinétique et sur les données de résistance disponibles (24). Le GPIIP privilégiait alors une monothérapie empirique par C3G en envisageant une augmentation des doses en cas de pneumocoque résistant. Bien que plus raisonnables, ces propositions gardaient la porte ouverte à la bithérapie sans en préciser vraiment les indications et avaient écarté d'emblée l'amoxicilline en raison d'une augmentation globale des concentrations minimales inhibitrices du pneumocoque vis-à-vis de cette molécule rapportée par le CNR. Néanmoins, cette augmentation ne semblait pas affecter particulièrement les souches responsables de pleuropneumopathies qui étaient au pire de sensibilité intermédiaire, et donc susceptibles d'être efficacement traitées par une simple augmentation des doses d'amoxicilline. Les échecs bactériologiques étaient d'ailleurs exceptionnels avec l'amoxicilline que certains centres continuaient d'utiliser en première intention.

Place des traitements non médicamenteux

Aborder cet aspect de la prise en charge peut paraître incongru dans un article consacré à l'antibiothérapie. Néanmoins, il s'agit d'un sujet d'autant plus important qu'il a fait l'objet de nombreuses controverses entre les partisans des thoracocentèses itératives, ceux qui privilégient le drainage pleural plus ou moins associé aux fibrinolytiques en première intention et, enfin, les tenants de la chirurgie thoracique vidéo-assistée (VATS). Bien qu'incomplètement réglée, la controverse tend à s'apaiser car il est maintenant admis que le pronostic à long terme est équivalent quelle que soit la technique utilisée et que, comme souvent, l'évolution est avant tout corrélée à l'expérience vis-à-vis de l'option choisie. Schématiquement, les épanchements de faible abondance peuvent être traités par ponctions itératives, voire par antibiothérapie seule, alors que les épanchements plus abondants et/ou d'évolution défavorable sous traitement devraient bénéficier soit d'un drainage associé à l'instillation intrapleurale de fibrinolytiques (figure 4), soit d'une VATS, cette dernière étant la technique de choix en cas d'échec de drainage ou d'épanchement très cloisonné (25-27). Cependant, il n'est pratiquement jamais fait mention dans les études des différences de prise en charge selon le germe retrouvé, les empyèmes pleuraux étant habituellement considérés dans leur globalité et toujours avec une fréquence très élevée des infections à pneumocoque. Or, il est théoriquement possible que le bénéfice attendu d'un drainage de l'épanchement puisse être différent d'un germe à l'autre. Ainsi, dans une série de 117 cas d'empyèmes staphylococciques aux États-Unis, un drainage a été réalisé dans 94 % des cas (9), alors que dans une série allemande

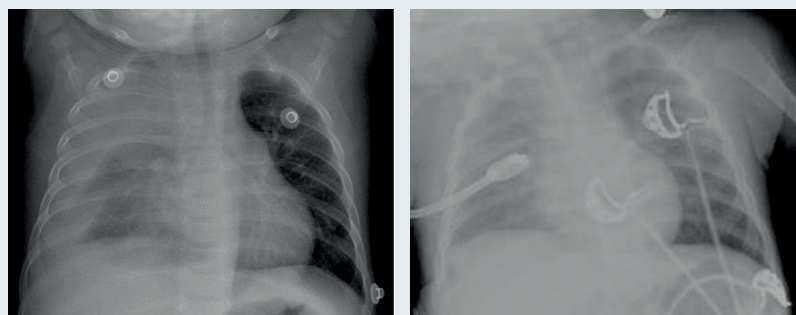


Figure 4. Épanchement abondant à pneumocoque avant et après drainage.

récente, où les pneumocoques prédominaient, seuls 70 % des patients ont nécessité le recours à une procédure invasive (2). Il n'est cependant pas possible de déterminer dans quelle mesure cette différence reflète une différence d'habitudes thérapeutiques d'une équipe à l'autre ou un réel besoin. Dans le même ordre d'idées, la réduction rapide et massive de l'inoculum bactérien telle que peut l'apporter le drainage de l'épanchement pourrait être un élément clé de la prise en charge en cas de participation toxinique (choc toxinique ou pneumonie staphylococcique nécrosante PVL+) [28], alors qu'elle apparaît a priori moins fondamentale en cas d'empyème pneumococcique.

Quelle antibiothérapie pour les pleuropneumopathies de l'enfant en 2016 ? (29)

Traitement empirique

Comme nous l'avons montré, l'antibiothérapie des pleuropneumopathies de l'enfant est avant tout probabiliste et doit de ce fait s'adapter aux variations de l'épidémiologie locale. L'effet marqué de la vaccination PCV-13, à la fois en termes de réduction d'incidence et de diminution très importante de la fréquence des souches de pneumocoque hautement résistantes à l'amoxicilline, a eu de ce fait 2 conséquences opposées. En effet, elle permet de simplifier considérablement l'antibiothérapie en autorisant l'utilisation en première intention de l'amoxicilline intraveineuse en monothérapie dès lors qu'un pneumocoque est suspecté. C'est d'ailleurs cette option qui est recommandée par le GPIIP en cas de pleuropneumopathie sans signe de gravité et/ou compliquant une pneumonie ayant initialement répondu à un traitement par amoxicilline. En revanche, du fait de la diminution d'incidence des pneumocoques, la part respective des pleuropneumopathies dues aux autres germes (*S. aureus* et *S. pyogenes*) va augmenter et, plus que le nombre absolu, c'est cette proportion qui devra être prise en compte dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste. Ainsi, au cours des années 2015 et 2016, les données de l'observatoire montrent que le pneumocoque, le staphylocoque doré et le streptocoque A se partagent quasiment à parts égales l'étiologie des pleuropneumopathies pédiatriques en France (données non publiées). Il n'est donc plus possible de considérer

toute pleuropneumopathie comme étant d'origine pneumococcique, a fortiori s'il existe des signes de gravité.

Afin d'avoir une efficacité équivalente sur les 3 germes, il faudra donc utiliser en première intention l'association amoxicilline/acide clavulanique par voie i.v. L'emploi d'une C3G n'est pas recommandé en raison d'un spectre inutilement large et du risque écologique qu'elles induisent. Elles seront réservées aux cas d'allergie à l'amoxicilline sans contre-indication aux céphalosporines et dans ce cas, c'est le céfotaxime qui aura la préférence en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques supérieures à celles de la ceftriaxone vis-à-vis de *S. aureus* (24).

À côté des bêta-lactamines, compte tenu des liens très probables entre la production d'exotoxines et la gravité, aussi bien pour *S. pyogenes* avec les toxines superantigéniques que pour *S. aureus* avec la PVL, il paraît raisonnable d'envisager de façon relativement systématique l'adjonction d'un traitement à visée antitoxinique, notamment lorsqu'il existe des signes de gravité (leucopénie, hémoptysie, instabilité hémodynamique) [17, 28] ou lorsque la symptomatologie évoque la présence d'un syndrome toxinique (éruption cutanée). Dans ce contexte, c'est l'association d'une bêta-lactamine à la clindamycine qui a été le plus étudiée (30) et qui a été associée à une amélioration du pronostic en cas de pneumonie staphylococcique dont la souche produisait la PVL (31, 32).

Enfin, le dernier problème posé par le choix de l'antibiothérapie probabiliste réside dans la prise en compte ou non du risque de résistance à la métilcilline en cas de pleuropneumopathie à staphylocoque. Si l'on s'en tient aux données du CNR des staphylocoques, cette éventualité n'est pas à négliger puisque les souches résistantes à la métilcilline représentaient 30 % des souches de *S. aureus* isolées de pneumopathies communautaires entre 2008 et 2010 (18), mais, d'une part, il semble exister un important biais de recrutement (les souches résistantes étant nettement plus souvent transmises au CNR) et, d'autre part, ces chiffres élevés sont en contradiction avec l'incidence des *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline (SARM) dans la communauté qui, en France, ne dépasse pas les 5 % et qui semble actuellement en baisse. La prise en compte systématique des SARM dans les pleuropneumopathies de l'enfant paraît donc déraisonnable sauf bien entendu lorsqu'il existe une notion de portage de SARM ou de voyage dans un pays de forte incidence (33). Elle

pourrait cependant être justifiée en cas de gravité importante (choc septique ou détresse respiratoire grave), afin d'éviter toute perte de chance (28).

En résumé, l'antibiothérapie probabiliste comprendra de l'amoxicilline i.v. seule pour les formes les moins graves, notamment chez le grand enfant (au-delà de 3 ans) ou bien une association amoxicilline/acide clavulanique + clindamycine chez le nourrisson, lorsqu'il existe des signes de gravité, et à l'adolescence où les pneumocoques deviennent plus rares.

Antibiothérapie des infections documentées

Il s'agit bien entendu d'une éventualité plus simple à gérer et l'adaptation thérapeutique peut souvent se faire dès l'identification de l'espèce bactérienne, sans qu'il soit nécessaire d'attendre l'antibiogramme dans la plupart des cas. L'adaptation thérapeutique peut être résumée ainsi :

- pour le pneumocoque : amoxicilline i.v. en monothérapie ;
- pour *S. pyogenes* : amoxicilline i.v. avec maintien ou non de la clindamycine en fonction de l'évolution clinique et de la présence de signes toxiques ;
- pour *S. aureus* sensible à la méticilline : maintien d'une bithérapie amoxicilline/acide clavulanique + clindamycine ou céfazoline + clindamycine ou pénicilline M + clindamycine selon disponibilité.

Les SARM posent un problème un peu plus complexe. En effet, le traitement de référence des pneumopathies à SARM reste la vancomycine, mais on peut s'interroger sur la pertinence de ce choix en raison des caractéristiques PK/PD médiocres de la vancomycine dans le parenchyme pulmonaire, particulièrement en cas de lésions nécrotiques. Le linézolide pourrait constituer une alternative, mais n'est autorisé chez l'enfant qu'à partir de 12 ans et n'est que bactériostatique. Il possède en revanche des propriétés antitoxiniques intéressantes dans ce contexte (30). Une autre alternative, plus séduisante en théorie, consisterait à utiliser la ceftaroline afin de garder l'avantage d'une bêta-lactamine en lui associant un traitement antitoxinique tel que la clindamycine ou le linézolide. Bien entendu, compte tenu de la rareté de cette éventualité, aucune de ces options n'a été validée et ce, encore moins chez l'enfant, mais il a cependant été montré une non-infériorité de la ceftaroline par rapport à la ceftriaxone en cas de pneumopathie dans une étude pédiatrique (34).

Traitements "adjuvants"

De la même façon que l'augmentation de la part prise par *S. aureus* et *S. pyogenes* doit conduire à envisager plus fréquemment le recours aux molécules à action antitoxinique, cette augmentation pourrait également modifier le regard sur les indications d'évacuation et de drainage des épanchements. En effet, la production des toxines étant la conséquence d'un inoculum bactérien élevé, si l'on admet que les toxines jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'infection, il paraît nécessaire de tout mettre en œuvre pour diminuer rapidement cet inoculum en drainant l'épanchement dès que possible. Compte tenu de l'instabilité hémodynamique fréquente dans ce contexte, c'est probablement le drainage percutané au lit de l'enfant qui possède le meilleur rapport bénéfice/risque dans ce contexte, mais, encore une fois, aucune étude n'a permis jusque-là d'étayer cette affirmation car les critères d'évaluation des différentes techniques de drainage se focalisent habituellement sur la durée de séjour (identique quelle que soit la technique) et le devenir à long terme (2, 25-27). Les formes les plus graves, du fait de leur rareté, sont donc soit exclues des études, soit "noyées dans la masse".

Enfin, toujours dans l'idée que les pleuropneumopathies de l'enfant peuvent, certes rarement, être pourvoyeuses de syndromes toxiques extrêmement graves, il est utile de mentionner, parmi les traitements "adjuvants", l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes qui peuvent être, au moins théoriquement, très efficaces dans la neutralisation des effets des superantigènes et de la PVL (35, 36) bien que, là encore, l'efficacité n'ait été montrée que par des cas cliniques et non par des études contrôlées.

Conclusion

Le progrès considérable apporté par la vaccination antipneumococcique conjuguée des enfants a certes diminué l'incidence, mais a paradoxalement complexifié l'antibiothérapie des pleuropneumopathies et, ce justement, d'autant plus que ces pathologies tendent à devenir de plus en plus rares. La réduction importante de l'hégémonie du pneumocoque a conduit à envisager le traitement des empyèmes pleuraux de l'enfant non pas de façon globale (une maladie = un traitement) mais de façon beaucoup plus individualisée afin d'adapter au mieux l'antibiothérapie, même probabiliste, à une situation

Y. Gillet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Il précise participer activement à l'Observatoire des pneumonies du GPIP soutenu par Pfizer.

donnée. Dans cette approche, la documentation bactériologique est absolument indispensable, mais, plus que le "simple" antibiogramme, c'est la prise en compte de l'ensemble des éléments cliniques (âge, gravité, signes associés, évolution, etc.) et microbiologiques qui permettra d'aboutir à une prise en charge individualisée et adaptée. Rien de

véritablement révolutionnaire dans cette démarche mais plutôt une évolution et une adaptation à l'épidémiologie qui, en diminuant la part des infections à pneumocoque, a en quelque sorte "révélé" les autres causes d'empyème bactérien, et doit nous conduire à nous interroger sur les problèmes spécifiques qu'elles posent. ■

Références bibliographiques

- Weil-Olivier C, Levy C, Marguet C et al. Groupe des Pédiatres et Pneumopédiatres. [Multicenter pediatric retrospective study on pneumonia with empyema in France]. *Arch Pediatr* 2005;12(6):823-6.
- Segeer FJ, Seeger K, Maier A et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A german nationwide surveillance study. *Pediatr Pulmonol* 2016 Sep 20.
- Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010;125(1):26-33.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis* 2010;50(6):805-13.
- Kelly MM, Shadman KA, Edmonson MB. Treatment trends and outcomes in US hospital stays of children with empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(5):431-6.
- Deceuninck G, Quach C, Panagopoulos M et al. Pediatric Pleural Empyema in the Province of Quebec: analysis of a 10-fold increase between 1990 and 2007. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(2):119-26.
- Bekri H, Cohen R, Varon E et al. [Streptococcus pneumoniae serotypes involved in children with pleural empyemas in France]. *Arch Pediatr* 2007;14(3):239-43.
- Schultz KD, Fan LL, Pinsky J et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004;113(6):1735-40.
- Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, Lamberth L, Mason EO, Kaplan SL. Staphylococcus aureus pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(7):545-50.
- Strachan RE, Cornelius A, Gilbert GL et al. Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007-2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17(10):1839-45.
- Angoulvant F, Levy C, Grimprel E et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):918-24.
- Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine* 2015;33(46):6178-85.
- Wallman IS, Godfrey RC, Watson JR. Staphylococcal pneumonia in infancy. *Br Med J* 1955;2(4953):1423-7.
- Jutras R. [Pleuropulmonary staphylococcal infections in the infant]. *Can Med Assoc J* 1962;87:330-5.
- Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F et al. Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(10):1146-9.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359(9308):753-9.
- Gillet Y, Vanhems P, Lina G et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus containing Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):315-21.
- Sicot N, Khanafar N, Meyssonier V et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia - results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(3):E142-8.
- Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatric. *Eur J Pediatr* 2012;171(11):1589-98.
- Bellulo S, Sommet J, Lévy C et al. French Pediatric Infectious Diseases Study Group (GPIP). When should clinicians suspect group A streptococcus empyema in children? A multicentre case-control study in French tertiary care centres. *Arch Dis Child* 2016;101(8):731-5.
- Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics* 2000;105(5):E60.
- Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):499-504.
- Byington CL, Spencer LY, Johnson TA et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):434-40.
- Gaudelus J, Dubos F, Dommergues MA, Vu Thien H, Bingen E, Cohen R. [Antibiotic treatment of child empyema: lessons from published studies and therapeutic options]. *Arch Pediatr* 2008;15 Suppl 2:S84-92.
- Islam S, Calkins CM, Goldin AB et al. APSA Outcomes and Clinical Trials Committee, 2011-2012. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg* 2012;47(11):2101-10.
- Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60(Suppl 1):i1-i21.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al. Executive Summary: the management of community acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Disease Society and the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53(7):617-30.
- Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A et al. Pragmatic management of Pantone-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(6):457-64.
- Cohen R, Angoulvant F, Biscardi S, Madhi F, Dubos F, Gillet Y. Antibiothérapie des infections respiratoires basses (Guide de prescription des antibiotiques en Pédiatrie). *Arch Pediatr* 2016;23:S16-19.
- Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C et al. Effect of antibiotics on Staphylococcus aureus producing Pantone-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(4):1515-9.
- Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005;128(4):2732-8.
- Rouzić N, Janvier F, Libert N et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to Staphylococcus aureus strains carrying the Pantone-Valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1952-5.
- Tristan A, Bes M, Meugnier H et al. Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007;13(4):594-600.
- Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B et al. A randomized, prospective study of pediatric patients with community-acquired pneumonia treated with ceftazolin versus ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):752-9.
- Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F et al. Neutralization of Staphylococcus aureus Pantone Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004;189(2):346-53.
- Schlievert PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4 Suppl):S107-10.