



## Ecologie bactérienne au cours de l'otite moyenne aiguë dans la région nantaise, 1998 à 2000

F. Maillet, Laboratoire Maillet-Letournou, Loire-Atlantique

### INTRODUCTION

Le taux de guérison des otites moyennes aiguës (OMA) atteignait grâce à l'antibiothérapie 90 % en 2000 [1]. Ce gain a permis de réduire considérablement les complications méningo-encéphaliques et locales suppuratives (mastoidites) [2]. Cependant, en agissant sur les bactéries, les antibiotiques ont un impact sur l'écologie bactérienne et modifient la flore endogène du rhinopharynx des sujets en sélectionnant les bactéries résistantes.

Par ailleurs, le traitement antibiotique d'une OMA, lorsqu'il est nécessaire, est le plus souvent probabiliste. Certaines données cliniques peuvent orienter le médecin vers l'agent pathogène en cause : l'association otite et conjonctivite évoque une infection à *Haemophilus influenzae*, une otalgie avec fièvre à 40° évoque un *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) surtout entre 6 et 12 mois [3]. L'écologie microbienne régionale peut aussi aider le médecin dans sa prescription. Or, des différences dans l'écologie bactérienne existent parfois au sein d'une même région [4].

Cette étude a pour objectif de présenter les données de surveillance microbienne de l'OMA des enfants de l'agglomération nantaise entre 1998 et 2000.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'étude a été menée de juillet 1998 à fin juin 2000. Ont été inclus tous les enfants nantais souffrant d'une otite moyenne aiguë adressés à un des 12 oto-rhino-laryngologues libéraux exerçant dans un établissement de soins privés pour bénéficier d'une paracentèse. Les indications d'une paracentèse retenues étaient celles issues de la conférence de consensus sur la prise en charge des OMA (Lyon-1996) et des recommandations de l'Afssaps (2001) : échec du traitement antibiotique probabiliste ou enfants âgés de moins de trois mois. Les prélèvements ont été réalisés par aspiration dans une pipette stérile, puis transportés stérilement au laboratoire d'analyses de biologie médicale correspondant. L'ensemencement a été assuré sur milieu de culture additionné de sang de mouton, milieu chocolat PVX et Wilkins Chalgren modifié (bioMérieux SA, France).

Les bactéries pathogènes spécifiques du naso-pharynx, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, Streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A ont été étudiées et identifiées selon les méthodes habituelles. Les microorganismes commensaux du conduit auditif externe, considérés comme des pathogènes opportunistes lorsqu'ils étaient retrouvés en culture pure et visibles à la coloration de gram réalisée sur les sécrétions, étaient également étudiés. Les antibiogrammes ont été réalisés avec des galeries API lues par l'automate ATB expression (bioMérieux SA, France) et la recherche de la  $\beta$ -lactamase faite par un test de Céfinase (bioMérieux SA, France). La sensibilité du pneumocoque aux  $\beta$ -lactamines a été interprétée en fonction de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la pénicilline G mesurées par dilution en cupules (bioMérieux SA, France). Les pneumocoques sensibles à la pénicilline G (PSP) ont une CMI  $\leq 0,06$  mg/L. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) sont soit des souches intermédiaires lorsque la CMI est comprise entre 0,06 et 1 mg/L,

soit des souches résistantes lorsque la CMI  $> 1$  mg/L (d'après les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie).

### RÉSULTATS

Le nombre d'enfants prélevés a atteint 731. Ces enfants étaient âgés de 11 jours à 15,8 ans (l'âge moyen étant de 21,8 mois) avec un sexe ratio H/F de 1,3 (422/309). Les prélèvements microbiologiques ont été ensemencés en quatre heures et dans 80 % des cas en deux heures. Le taux de prélèvements stériles était d'environ 30 % (219/731). Cinq-cent douze prélèvements (70 %) ont poussé sur milieu de culture et un seul germe a été isolé dans 88 % des cas. Le prélèvement était pluri-microbien à deux germes dans 12 cas. Les espèces bactériennes rencontrées et les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques sont indiquées dans les tableaux 1, 2 et 3. Parmi les souches de *S. pneumoniae*, 95 % avaient des CMI à la pénicilline A inférieures à 2 mg/L, et 5,5 % des CMI à la pénicilline G supérieures à 1 mg/L et des CMI de la pénicilline A supérieures à 2 mg/L donc classées dans la catégorie clinique « souches résistantes » (CA-SFM).

### DISCUSSION

#### Population étudiée

Le nombre important de prélèvements de pus d'oreille étudiés en deux ans dans la région nantaise et le faible pourcentage de cultures stériles sont de bons indices de l'efficacité du réseau de correspondants ORL et donc de la qualité des données de surveillance. L'échantillon d'enfants prélevés (731 enfants dont 482 âgés de 3 à 36 mois) est comparable à celui d'une étude menée en région parisienne où 2 149 enfants âgés de 3 à 36 mois avaient bénéficié d'une paracentèse entre 1987 et 1997 [5].

La bactérie responsable de l'OMA a été isolée dans 70 % des prélèvements, ce qui est proche des résultats de l'étude de Gehanno et al. [5].

Tableau 1

Répartition des bactéries isolées dans les OMA chez l'enfant dans l'agglomération nantaise de 1998 à 2000

Espèces	Nbre d'isolats (n. total= 524)	%
<i>S. pneumoniae</i>	245	46,7
<i>H. influenzae</i>	222	42,4
<i>Branhamella catarrhalis</i>	13	2,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	4,0
<i>P. putida</i>	1	0,2
Corynébactéries	7	1,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	1,3
<i>S. epidermidis</i>	2	0,4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,4
Klebsiella sp	3	0,6
Streptocoques du groupe A	1	0,2

Les données microbiennes issues de la surveillance des OMA en 2000 dans l'agglomération nantaise ont été comparées à celle de l'étude de M. Le Bideau réalisée entre 1993-1995 [6] dans la mesure où les caractéristiques des enfants prélevés étaient comparables (mêmes indications de paracentèse, âge moyen : 21,8 versus 21,5 mois, sexe ratio H/F 1,3 vs 1,26) excepté pour le mode de recrutement (service hospitalier d'accueil des urgences pédiatriques).

#### Germes isolés

*S. pneumoniae* et *H. influenzae* sont les principaux germes responsables d'OMA chez l'enfant dans l'agglomération nantaise en 1995 comme en 2000, et dans la région parisienne entre 1987 et 1997 [5;6]. Ces dernières années, si un accroissement régulier du pourcentage de l'implication de *S. pneumoniae* dans les otites a été montré, il ne dépassait pas celui de *H. influenzae*. En revanche, dans notre étude, la plus récente, *S. pneumoniae* est l'espèce bactérienne la plus fréquemment retrouvée (tableau 1). Ce résultat est peut-être dû à la rapidité entre la réalisation du prélèvement et son isolement sur les milieux de culture adéquats puisque le pneumocoque est un germe très fragile. D'ailleurs, le pourcentage de prélèvements stériles était significativement plus élevé en 1995 qu'en 2000 ( $p < 10^{-6}$ ) (tableau 2).

Globalement, sur la totalité des prélèvements réalisés, les pourcentages de cultures positives à *S. pneumoniae* et *H. influenzae* ont augmenté de façon significative entre 1995 et 2000 (respectivement  $p < 10^{-6}$  et  $p = 0,014$ ).

Tableau 2

#### Répartition des germes dans les OMA, agglomération nantaise en 1995 [6] et en 2000

Prélèvements	1993-1995 n=158 (%)	1998-2000 n=524 (%)	P
Stérile	101 (64 %)	157 (30 %)	$< 10^{-6}$
<i>S. pneumoniae</i>	20 (12,5 %)	176 (33,5 %)	$< 10^{-6}$
<i>H. influenzae</i>	28 (18,1 %)	159 (30,4 %)	0,014
<i>B. catarrhalis</i>	2 (1,4 %)	9 (1,7 %)	0,97
Autres microorganismes	7 (4,1 %)	23 (4,4 %)	0,74

#### Résistance

Les profils de résistance du *S. pneumoniae* font éclater l'apparente unité de ce groupe : le pourcentage de PSDP dans l'agglomération nantaise est passé d'environ 50 % en 1995 à 83 % en 2000 [6]. L'accroissement progressif du nombre de PSDP dans les otites vues en première intention et non encore traitées a été observé en région parisienne et le pourcentage de PSDP dans l'espèce est passé de 8 % en 1987 à 73 % en 1997 [5]. L'impact clinique de cette accroissement du nombre de PSDP est difficile à apprécier. Le nombre de souches classées dans la catégorie clinique résistante à la pénicilline G augmente ; elles représentent plus d'un tiers des PSDP en 2000 à Nantes et 20 % de ces souches ont leur CMI de la pénicilline A supérieure à 2 mg/L. Cependant, d'après l'étude clinique de Ghaffar F et al., la famille des pénicillines A avec inhibiteur prescrite pour traiter une OMA chez l'enfant élimine 40 % des souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline G isolées de la flore nasopharyngée [7]. Dans l'étude présente une seule souche par an avait un niveau élevé de résistance aux  $\beta$ -lactamines incluant les céphalosporines III<sup>e</sup> générations (CMI > 2 mg/L).

Tableau 3

#### Pourcentage de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées dans les OMA chez l'enfant, dans l'agglomération nantaise de 1998 à 2000

<i>S. pneumoniae</i> n=245	catégories cliniques	CMI	CMI	CMI	Nbre de souches	%
		pénicilline G (mg/L)	pénicilline A (mg/L)	ClIG (mg/L)		
PSP	S	$\leq 0,06$	nd	nd	42	17,1
PSDP : souches	I + R				203	82,8
	I	$0,06 < x \leq 1$	nd	nd	119	48,6
	R	$> 1$	$< 2$	nd	70	28,6
	R		$> 2$	nd	13	5,3

S : sensible, I : intermédiaire, R : résistante, nd : CMI non déterminée

ClIG : céphalosporines de III<sup>e</sup> génération

PLP : protéines de liaison de la pénicilline

PSP : pneumocoques sensibles à la pénicilline

PSDP : pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline

Tableau 4

#### Pourcentage de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Haemophilus influenzae* isolées dans les OMA chez l'enfant, dans l'agglomération nantaise de 1998 à 2000

<i>H. influenzae</i>	N : 222	100 %
Sauvage	84	37,8
$\beta$ -lactamase positive	121	54,5
PLP mutées	17	7,7

*H. influenzae* peut acquérir une résistance enzymatique, par sécrétion d'une  $\beta$ -lactamase mais peut aussi comme *S. pneumoniae* devenir moins sensible aux  $\beta$ -lactamines par mutation des protéines de liaison à la pénicilline conférant une résistance croisée à toutes les  $\beta$ -lactamines [8]. En 2000, ce mécanisme de résistance est détecté chez 8 % des souches d'*H. influenzae* isolées dans les OMA ayant échappé au traitement ou chez le jeune enfant, contre 75 % par acquisition d'une  $\beta$ -lactamase. Une surveillance s'impose d'autant plus que l'acquisition de la résistance aux  $\beta$ -lactamines par mutation est difficile à détecter au laboratoire et que les conséquences thérapeutiques sont encore mal élucidées.

#### CONCLUSION

Cette étude montre à quel point la qualité du traitement bactériologique des échantillons est importante, aussi bien sur le plan clinique qu'épidémiologique. En effet, la rapidité d'ensemencement a montré que la prévalence de *S. pneumoniae* dans les OMA est probablement sous-évaluée du fait de sa fragilité, surtout lors de la réalisation de prélèvements microbiologiques en ambulatoire. L'étude de la sensibilité d'*H. influenzae* aux antibiotiques a rappelé que la mutation des protéines de liaison à la pénicilline, mécanisme de résistance aux  $\beta$ -lactamines peu fréquent, est sans doute sous-estimé.

Cette étude a surtout permis de mettre en place un système de surveillance des OMA dans l'agglomération nantaise, indispensable pour ajuster l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie locale. Les données épidémiologiques et microbiennes sur les OMA et la collection de souches de pneumocoque correspondante sont d'autant plus précieuses qu'un nouveau vaccin anti-pneumococcique conjugué à sept valences incluant les quatre sérotypes les plus résistants en France vient d'être commercialisé.

#### REMERCIEMENTS :

Drs Aubry-Damon, Boutet, Desson, Ducauchuis, Eckstein, Falala, Holer, Korb, Lasfargues, Macé, Ribordy, Segura, Turpeau.

#### RÉFÉRENCES

- [1] Dagan R. Clinical significance of resistant organisms in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19(4) : 378-382.
- [2] Van Zuijlen DA, Schilder AG, Van Balen FA, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 (2) : 140-144.
- [3] Cohen R, Levy C, de L Rocque F, Boucherat M, Navel M, Bingen E. Rhinopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *B. catarrhalis* according to symptomatology in children with acute otitis media. 21<sup>e</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse [abstract n°76/C13], 112. 2001.
- [4] Berche P. Données récentes sur l'épidémiologie bactérienne des otites moyennes aiguës de l'enfant en France en 1993. *Lettre Infectiol* 1994 ; S18 : 11-22.
- [5] Gehanno P, Panajotopoulos A, Barry B, Nguyen L, Levy D, Bingen E et al. Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987 to 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 (6) : 570-573.
- [6] Le Bideau M, Mouzard A, Chamoux C, Richet H, Bordure P, Maugard T. [Bacteriological study in acute otitis media]. *Arch Pediatr* 1997 ; 4 (3) : 213-218.
- [7] Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, Reynolds J, Smith JL, Davis P et al. Effects of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 (4) : 875-880.
- [8] Berche P. Epidémiologie des bactéries rencontrées au cours de l'otite moyenne aiguë de l'enfant. *Med Mal Infect* 1997 ; 27 (special) : 388-389.