

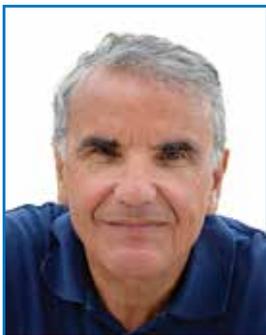
Le dossier – Infectiologie : nouveaux regards

Durée des traitements antibiotiques dans les infections pédiatriques courantes

RÉSUMÉ : Face à l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, réduire leur consommation est une priorité. Bien que le lien entre traitement court et diminution de la pression de sélection ne soit pas clairement démontré, la réduction des durées de traitement reste un objectif important.

Plusieurs études ont montré que, pour l'angine à streptocoque A, un traitement court de 6 jours d'amoxicilline permettait d'obtenir des taux d'éradication satisfaisants. De la même manière, un traitement court de 5 jours a été validé pour la pneumonie franche lobaire aiguë.

En revanche, pour l'otite moyenne aiguë chez l'enfant de moins de 2 ans, plusieurs études randomisées ont montré qu'une durée raccourcie de traitement antibiotique augmentait significativement le risque d'échec. Pour cette pathologie, ainsi que pour la sinusite, les biofilms semblent jouer un rôle important dans les situations d'échec/de récurrence, ce qui peut expliquer la nécessité de maintenir un traitement prolongé.



R. COHEN¹⁻⁵, **N. OULDALI**^{1, 2, 6}

¹ ACTIV, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS,

² GPIIP, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, PARIS,

³ Unité Court Séjour, Petits nourrissons, Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL,

⁴ Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, CRÉTEIL,

⁵ Clinical Research Center (CRC), Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL,

⁶ Unité de recherche ECEVE, UMR INSERM 1123, PARIS.

Dans un contexte mondial où la résistance aux antibiotiques est devenue une préoccupation majeure en matière de santé publique, il existe une forte pression pour réduire les durées de traitement afin de limiter la pression de sélection sur les bactéries. Or, si cette démarche entraînera sans nul doute une diminution du volume d'antibiotiques prescrits, sans une réduction concomitante du nombre de patients exposés à ces traitements, rien ne prouve que ceci freinera l'évolution de l'antibiorésistance. En effet, dans la littérature, aucune étude ne démontre qu'un traitement plus court (5 *versus* 10 jours avec la même molécule) réduit le risque de résistance.

Restreindre la durée de traitement est certes plus simple que changer de molécule ou limiter le nombre de prescriptions, autrement dit plus simple que de ne pas prescrire d'antibiotique quand ce

n'est pas utile. On rappellera ici que la durée d'antibiothérapie idéale pour les rhinopharyngites, laryngites, bronchiolites, otites congestives ou séreuses, angines non streptococciques est de... zéro jour. Raccourcir les traitements présente quelques autres avantages théoriques tels que la réduction du coût, une meilleure observance thérapeutique ou la réduction du risque de survenue d'autres effets indésirables.

La détermination de la durée des traitements devrait être le fruit d'études prospectives, comparatives, utilisant la même molécule dans les deux groupes et réalisées systématiquement en double aveugle si les critères d'efficacité sont peu "robustes" (diminution de la douleur ou de la durée de la fièvre, aspect tympanique...) – des études ouvertes étant envisageables dans les cas où le critère de jugement est robuste (comme l'éradication bactériologique). Les points

Le dossier – Infectiologie : nouveaux regards

les plus délicats concernant ces études sont de sélectionner des critères d'efficacité pertinents et de disposer du nombre de patients nécessaire pour démontrer la non-infériorité en tenant compte du taux de guérisons spontanées, fréquentes dans les infections communautaires.

Le dogme des 10 jours : l'angine à streptocoque du groupe A (SGA)

Avant 1950, le rhumatisme articulaire aigu (RAA) représentait un véritable fléau et une des premières causes de morbi-mortalité chez l'enfant et l'adulte jeune. Au début des années 1950, des études ont montré que le traitement par des pénicillines injectables des angines à SGA, avec une durée de 10 jours, permettait à la fois d'éradiquer le SGA de l'oropharynx et de prévenir la majorité de ces cas de RAA [1].

Quand la pénicilline V par voie orale a été disponible, une durée de traitement de 10 jours donnait des résultats comparables à ceux obtenus avec les pénicillines injectables, basés sur l'éradication du SGA de l'oropharynx. Trois études réalisées sur la réduction de la durée de traitement avec la pénicilline V en 5 et 7 jours ont alors démontré que l'éradication bactérienne était significativement moins bonne avec les traitements courts, confirmant la nécessité d'un traitement de 10 jours pour cette molécule [2]. C'est essentiellement sur ces données qu'a été proposée la durée de l'antibiothérapie des otites, sinusites, pneumonies et pyélonéphrites.

Depuis, pour de nombreuses molécules, des traitements plus courts ont démontré des taux d'éradication équivalents ou supérieurs à ceux obtenus avec la pénicilline V en 10 jours : céphalosporines de deuxième (C2G) et troisième génération (C3G) pour 4 à 5 jours, josamycine et clarithromycine pour 4 à 5 jours, azithromycine pour 3 jours, amoxicilline pour 6 jours [2].

Hormis l'amoxicilline, toutes ces molécules ont des défauts majeurs à être utilisées en première intention. Les C2G-C3G favorisent l'émergence d'entérobactéries productrices de β -lactamases (BLSE) dans le tube digestif. Les macrolides, contrairement aux β -lactamines pour lesquelles aucune résistance n'est décrite, induisent une proportion de souches résistantes variable dans le temps et dans l'espace. Enfin, la demi-vie très longue de l'azithromycine (plusieurs semaines dans les tissus) est susceptible d'induire une pression de sélection très prolongée [3]. Pour toutes ces raisons, le choix de traitement antibiotique de première ligne est actuellement l'amoxicilline pour une durée de 6 jours.

Le cas des otites

L'otite est le sujet qui a suscité le plus grand nombre d'études concernant les traitements courts. Elles ont fait l'objet de méta-analyses dans la revue Cochrane permettant de conclure à une petite supériorité (3 %) en faveur du traitement long [4]. Cependant, ces études avaient inclus beaucoup de patients de plus de 2 ans et comparaient des antibiotiques différents dans les deux bras.

Seulement 3 études ont comparé la même molécule pour deux durées de traitement, en double aveugle et chez plus de 1 200 patients de moins de 2 ans (**tableau I**). Le résultat est sans équivoque dans les 3 études : 5 jours de traitement sont moins efficaces que

10 jours. En moyenne, 13 % d'échecs supplémentaires ont été observés, ce qui représente environ la moitié du bénéfice de l'antibiothérapie dans les études antibiotiques *versus* placebo [5]. En outre, dans ces 3 études, aucune différence n'a été retrouvée sur la sélection de germes résistants dans la flore rhinopharyngée (des prélèvements rhinopharyngés étant pratiqués avant et après traitement) ou la prévalence des effets indésirables.

Dans les recommandations françaises, la durée de traitement est de 8 à 10 jours, car la durée moyenne de prescription en France était de 8 jours et aucune étude comparative de ces deux durées n'existe.

Les pneumonies

Une seule étude a été réalisée concernant les pneumonies franches lobaires aiguës [6]. Elle a comparé, chez une centaine d'enfants, 5 et 10 jours de traitement par l'amoxicilline. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour la fièvre, la NFS, la CRP et le taux de rechute, validant la possibilité d'utiliser un traitement court.

La coqueluche

Historiquement, la durée de traitement antibiotique de la coqueluche par l'érythromycine était de 14 jours. Des traitements plus courts avec cette molécule donnaient des résultats moins bons en matière d'éradication de *Bordetella*

Études	Molécule	Taux d'échecs		≠ de risques
		5 jours	10 jours	
		Nombre/total (%)		
Cohen (1998)	Amox-clav	51/192 (27 %)	28/186 (15 %)	12 % (3-20)
Cohen (2000)	Cefpodoxime	46/226 (20 %)	23/222 (10 %)	10 % (3-17)
Hoberman (2016)	Amox-clav	77/229 (34 %)	39/238 (16 %)	17 % (9-25)
Estimation globale				13 % (8-17)

Tableau I : Méta-analyse des études en double aveugle avec la même molécule, comparant 5 jours et 10 jours de traitement pour otite chez des jeunes enfants.

pertussis et/ou de rechutes. Depuis, des études en 7 jours pour la clarithromycine et 5 jours pour l'azithromycine (10 mg/kg/j) ont donné des résultats non différents de 14 jours d'érythromycine [7]. En France, la durée proposée de traitement par l'azithromycine est de 3 jours car les doses utilisées en France (20 mg/kg/j) donnent des rapports pharmacocinétiques/pharmacodynamiques identiques à 5 jours avec la dose plus faible utilisée aux États-Unis.

■ La shigellose

L'objectif du traitement d'une shigellose est un critère robuste : l'éradication de la bactérie des selles des patients. L'azithromycine (60 mg/kg répartis sur 5 jours) donne de bons résultats (plus de 90 % d'éradication bactérienne). En France, la durée proposée de traitement par l'azithromycine est de 3 jours car les

doses utilisées en France (20 mg/kg/j, soit 60 mg/kg pour 3 jours) donnent des rapports pharmacocinétiques/pharmacodynamiques identiques à 5 jours avec la dose plus faible [8].

■ Autres pathologies courantes

Aucune étude comparant 2 durées de traitement chez l'enfant et de qualité suffisante n'a été publiée au sujet des sinusites, cystites et pyélonéphrites (*tableau II*).

■ Discussion

La durée du traitement n'est pas fonction de la gravité de la maladie, mais du risque de récurrence précoce et d'échec après traitement. Pour les otites et les sinusites, ce risque est élevé du fait du dysfonctionnement des trompes

d'Eustache ou des ostiums et de l'importance des biofilms dans ces pathologies et dans la flore.

Lors d'une otite, le dysfonctionnement des trompes d'Eustache (souvent induit par une pathologie virale préalable) est considéré comme faisant partie intégrante de la physiopathologie de la maladie. En moins de 5 jours, les bactéries sont éradiquées de l'oreille moyenne dans plus de 90 % des cas lorsque la souche de pneumocoque ou d'*H. influenzae* est sensible. Ce n'est pas le cas de la flore rhinopharyngée dans laquelle, à l'issue d'un traitement bien conduit, l'éradication n'est obtenue que dans seulement 50 % des cas pour *S. pneumoniae* et 20 % pour *H. influenzae*, même si les souches sont sensibles. Un traitement prolongé augmente le taux d'éradication de ces pathogènes du rhinopharynx. On comprend bien alors que si le dysfonctionnement de

	Molécules	Durées	Remarques
Otite moyenne aiguë purulente	Amoxicilline Amox-clav Cefpodoxime Cotrimoxazole Pediazole	10 j : – pour les moins de 2 ans ; – pour les plus de 2 ans récidivistes et/ou avec otorrhée. 5 jours pour toutes les autres quand un traitement est jugé nécessaire	Biofilms et infections mixtes plus fréquents chez les récidivistes et en cas d'otorrhée
Angine à SGA	Amoxicilline Cefpodoxime Josamycine, clarithromycine	6 j 5 j 5 j	Risque d'échec d'éradication plus important chez les patients de moins de 6 ans Éviter l'azithromycine
Sinusite	Amoxicilline Amox-clav Cefpodoxime	10 j	Pas d'étude sur un traitement court
Pneumonie	Amoxicilline Ceftriaxone	5 j 3 j	
Coqueluche	Azithromycine Clarithromycine Autres macrolides	3 j* 7 j 14 j	* Extrapolation pharmacocinétique due aux doses utilisées en France
Cystite	Amox-clav Cotrimoxazole Céfixime	5 j	Pas d'étude
Pyélonéphrite	Traitement d'attaque + relais	10 j	Pas d'étude Traitement plus court probablement possible avec les aminosides ou les quinolones
Shigellose	Zithromax Ciprofloxacine, ceftriaxone	3 à 5 j 5 j	

Tableau II : Résumé des durées de traitement proposées dans les infections communautaires (adapté de Wintenberger et Gauzit).

Le dossier – Infectiologie : nouveaux regards

la trompe d'Eustache perdure au-delà de la durée de traitement, des récurrences avec la même bactérie peuvent survenir, expliquant la plus grande efficacité des traitements plus longs.

Les biofilms jouent un rôle majeur tant dans la persistance des bactéries dans la flore rhinopharyngée que dans les otites ou les sinusites [9]. Guérir une infection dans laquelle sont impliqués les biofilms nécessite toujours des traitements plus longs [10]. Environ 2/3 des pneumocoques et des *H. influenzae* (et 90 % quand les deux sont associés) isolés de la flore rhinopharyngée des jeunes patients présentant une otite moyenne aiguë produisent du biofilm [11].

Pour les pneumonies, le risque de récurrence est faible, le dysfonctionnement de la glotte ou du larynx n'étant pas reconnu comme un facteur majeur de survenue des pneumonies. Les pneumocoques impliqués avant l'introduction des vaccins anti-pneumococciques conjugués étaient plus invasifs et probablement moins susceptibles de produire des biofilms.

Au total, pour les pathologies dans lesquelles le biofilm semble le moins impliqué (pneumonies notamment), un traitement court paraît adapté,

contrairement à celles dans lesquelles il semble jouer un rôle important (otites, sinusites) et pour lesquelles un traitement long reste préconisé.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAMMELKAMP CH, WANNAMAHER LW, DENNY FW. The epidemiology and prevention of rheumatic fever. 1952. *Bull N Y Acad Med*, 1997;74:119-133.
2. PICHICHERO ME, COHEN R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis*, 1997;16:680-695.
3. COHEN R, GRIMPREL E. Rational and irrational use of azithromycin. *Arch Pediatr*, 2013;20:S104-S107.
4. KOZYRSKYJ A, KLASSEN TP, MOFFATT M *et al*. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010:CD001095.
5. COHEN R, LEVY C, CHALUMEAU M. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*, 2017;376:e24.
6. GREENBERG D, GIVON-LAVI N, SADAKA Y *et al*. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:136-142.
7. PICHICHERO ME, HOEGER WJ, CASEY JR. Azithromycin for the treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:847-849.
8. COHEN R, RAYMOND J, GENDREL D. Antimicrobial treatment of diarrhea/acute gastroenteritis in children. *Arch Pediatr*, 2017;24:S26-S29.
9. COTICCHIA JM, CHEN M, SACHDEVA L *et al*. New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children. *Front Pediatr*, 2013;1:52.
10. HØIBY N, BJARNSHOLT T, MOSER C *et al*. ESCMID Study Group for Biofilms and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect*, 2015;21:S1-25.
11. VERMEE Q, COHEN R, HAYS C *et al*. Biofilm production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from the nasopharynx of children with acute otitis media. *BMC Infect Dis*, 2019;19:44.

R. Cohen a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants :

- participations à des boards : GSK, MSD, Pfizer, Sanofi ;
- interventions lors de symposia ou EPU : MSD, Pfizer ;
- invitations à des congrès : MSD, Pfizer.

N. Ouldali a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants :

- interventions lors de symposia ou EPU : Pfizer ;
- invitations à des congrès : GSK, Pfizer, Sanofi.

ACTIV a reçu des financements pour les études réalisées par des structures publiques (Santé publique, ECDC, PHRC, CHI Créteil) et privées (GSK, MSD, Pfizer, Sanofi).