

I Questions flash – Infectiologie

Antibiothérapie : faut-il raccourcir les durées de traitement ?

→ R. COHEN

ACTIV, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, CRÉTEIL, GPIP, Groupe de Pathologie Infectieuse pédiatrique, PARIS, Unité Court Séjour, Petits nourrissons, Service de Néonatalogie, CHI CRÉTEIL, Clinical Research Center (CRC), CHI CRÉTEIL.

■ En préambule

On ne peut commencer cet article sans rappeler que la durée idéale pour les traitements inutiles ou inefficaces doit être de zéro jour. L'essentiel consiste à ne pas prescrire d'antibiotiques dans les situations qui ne les justifient pas (bronchite, bronchiolite, angine non streptococcique, otite congestive...) et de prescrire les traitements recommandés lorsqu'ils sont utiles, ces recommandations prenant en compte non seulement l'efficacité mais aussi le rapport bénéfice/risque, incluant le risque de résistance.

Dans un contexte où la résistance aux antibiotiques est devenue une préoccupation majeure en matière de santé publique, l'injonction est à la réduction des 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 cela freinera l'évolution de l'antibiorésistance. Dans la littérature, aucune étude ne démontre qu'un traitement plus court avec une même molécule (5 *versus* 10 jours par exemple) réduit le risque de résistance.

La restriction de la durée de traitement est certes plus simple que le changement de molécule ou la limitation du nombre de prescriptions, autrement dit plus simple que de ne pas prescrire d'antibiotique quand ce n'est pas utile.

Cette réduction présente quelques autres avantages théoriques, tels que la diminution du coût, une meilleure observance thérapeutique ou la réduction du risque de survenue d'autres effets indésirables.

La détermination de la durée des traitements doit 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 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.

Récemment, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie ont écrit deux mises au point sur les durées de traitement qui ont été reprises par la Haute Autorité de santé [1-3].

■ Le dogme des 10 jours : l'angine à streptocoque du groupe A

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. Dans le début des années 1950, des études ont montré que le traitement par des pénicillines injectables des angines à streptocoque du groupe A (SGA), avec une durée de 10 jours, permettait à la fois d'éradiquer le SGA de l'oropharynx et de prévenir la majorité des 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 à 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 quand utilisées en première intention. Les C2G et 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 trois 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. Le résultat est sans équivoque dans les trois 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 avec antibiotiques *versus* placebo [5]. En outre, dans ces trois études, aucune différence n'a été retrouvée en termes de germes résistants dans la flore rhinopharyngée (des prélèvements rhinopharyngés étant pratiqués avant et après traitement) ou de 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 entre 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 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 érythromycine était de 14 jours. Des traitements plus courts avec cette molécule

donnaient des résultats moins bons en matière d'éradication de *Bordetella 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 identiques à 14 jours d'érythromycine [7]. En France, la durée proposée de traitement par l'azithromycine est de 3 jours car les doses utilisées (20 mg/kg/j) donnent des rapports pharmacocinétiques/pharmacodynamiques identiques à 5 jours avec la dose plus faible utilisée aux États-Unis.

■ 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 (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 deux durées de traitement chez l'enfant et de qualité suffisante n'a été publiée au sujet des sinusites, cystites et pyélonéphrites.

■ Discussion

La durée du traitement n'est pas fonction de la gravité de la maladie mais du risque de récurrence précoce/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'*Haemophilus influenzae* est sensible. Ce n'est pas le cas de la flore rhinopharyngée où, à l'issue d'un traitement bien conduit, l'éradication n'est obtenue que dans seulement 50 % des cas pour *Streptococcus 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 alors bien que, si le dysfonctionnement de 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]. La guérison d'une infection dans laquelle sont impliqués les biofilms nécessite toujours des traitements plus longs. Environ deux tiers des pneumocoques et des *H. influenzae* (et 90 % des cas quand les deux sont associés) isolés de la flore rhinopharyngée des jeunes patients présentant une otite moyenne aiguë produisent du biofilm [10-14].

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 où il semble jouer un rôle important (otites, sinusites), pour lesquelles un traitement long reste préconisé.

Questions flash – Infectiologie

BIBLIOGRAPHIE

1. WINTENBERGER C, GUERY B, BONNET E *et al.* Proposal for shorter antibiotic therapies. Recommendation Group of the SPILF. *Med Mal Infect*, 2017;47:92-141.
2. GAUZIT R, CASTAN B, BONNET E *et al.* Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now*, 2021;51:114-139.
3. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf
4. RAMMELKAMP CH, WANNAMAKER LW, DENNY FW. The epidemiology and prevention of rheumatic fever. 1952. *Bull N Y Acad Med*, 1997;74:119-133; discussion 134-136.
5. PICHICHERO ME, COHEN R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis*, 1997;16: 680-695.
6. COHEN R, GRIMPREL E. Rational and irrational use of azithromycin. *Arch Pediatr*, 2013;20:S104-S107.
7. KOZYRSKYJ A, KLASSEN TP, MOFFATT M *et al.* Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;2010:CD001095.
8. COHEN R, LEVY C, CHALUMEAU M. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*, 2017;376:e24.
9. 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.
10. PICHICHERO ME, HOEGER WJ, CASEY JR. Azithromycin for the treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22: 847-849.
11. COHEN R, RAYMOND J, GENDREL D. Antimicrobial treatment of diarrhea/acute gastroenteritis in children. *Arch Pediatr*, 2017;24:S26-S29.
12. COTICCHIA JM, CHEN M, SACHDEVA L *et al.* New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children. *Front Pediatr*, 2013;1:52.
13. 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-S25.
14. 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.