

Place des antibiotiques dans le traitement de la rhinosinusite chronique ?

Référence

Head K, Chong LY, Piromchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD011994.pub2

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB), Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité d'une antibiothérapie en administration orale ou locale comme traitement de la rhinosinusite chronique ?

Contexte

Dans une analyse brève sur le traitement médicamenteux de la sinusite chronique (1,2), la revue Minerva concluait que les antibiotiques (macrolides) n'étaient recommandés que dans les exacerbations de sinusite chronique sans polypose nasale et que leur administration locale n'était pas justifiée. Mais qu'en est-il pour la rhinosinusite chronique (RSC), inflammation chronique des muqueuses nasosinusiennes se manifestant par des symptômes gênants de plus de 12 semaines (nez bouché, rhinorrhée, douleur, hyposmie) ? Dans une première synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration publiée en 2011, réalisée par une équipe thaïlandaise et basée sur des critères stricts (3), une seule étude randomisée avait été identifiée. Depuis lors, de nouvelles données sont apparues et une équipe britannique a fait une nouvelle synthèse méthodique, discutée ici, dans le cadre de la Cochrane Collaboration, la précédente ayant été retirée.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique

Sources consultées

- Cochrane Register of Studies ENT Trials Register ; Cochrane Central Register of Controlled Trials ; Ovid MEDLINE; Ovid MEDLINE (en cours et citations non indexées) ; PubMed, Ovid EMBASE ; ClinicalTrials.gov (via Cochrane Register of Studies) ; World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ; Google Scholar ; jusqu'en septembre 2015
- articles cités par les références et contacts avec des auteurs d'essais provenant de la recherche électronique
- aucune restriction de langue, d'année de publication, ou de statut de publication.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études cliniques randomisées contrôlées (RCTs) comparant une antibiothérapie systémique ou topique à un placebo ou à une absence de traitement ou à une autre intervention pharmacologique (y compris un autre antibiotique)
- suivi pendant un minimum de 3 mois
- critères d'exclusion : études comparant les narines d'un même individu (l'une traitée par antibiothérapie et l'autre pas) ; études avec une majorité de patients souffrant de mucoviscidose ; RSC allergique, fongique ou éosinophilique ; maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine ; polypes nasaux, polypes malins ; dyskinésie ciliaire primaire ; études péri opératoires

- 5 RCTs retenues sur les 63 identifiées. 3 se sont déroulées en Chine, en Australie ou aux Pays-Bas, tandis que les 2 dernières étaient des études multicentriques
- aucune étude testant une antibiothérapie par voie topique ne répondait aux critères d'inclusion.

Population étudiée

- total de 293 participants dans 5 RCTs : 4 chez l'adulte (âgés de 20 à 70 ans et 1 chez l'enfant (âge de 2 à 12 ans) ; 1 avec 3 bras) ; même proportion de femmes que d'hommes
- patients avec rhinosinusite chronique avec (N = 1) ou sans polype (N = 3) ou mixte (N = 1)
 - 236 patients (N = 4) comparant antibiothérapie systémique versus placebo dont 1 étude avec 60 patients dans un contexte de traitement local au sérum physiologique et aux corticostéroïdes
 - 43 patients (N = 1) comparant antibiothérapie systémique versus corticostéroïdes locaux
 - 28 patients (N = 1) comparant antibiothérapie systémique versus corticostéroïdes systémiques.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires
 - qualité de vie liée à la maladie évaluée par un score spécifique comme le Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) (N = 2) ou SNOT-20 (N = 1)
 - sévérité de la maladie évaluée par les symptômes rapportés par le patient (rhinorrhée antérieure, obstruction nasale, écoulement postérieur, hyposmie, douleur faciale, céphalée)
 - effets indésirables tels que les troubles digestifs les plus importants : nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales
- critères de jugement secondaires : qualité de vie (SF-36 (N = 1), EQ-5D), autres effets indésirables (allergiques, sévères), score endoscopique (N = 4), évaluation tomodensitométrie.

Résultats

- vu l'hétérogénéité des designs des études et des données disponibles, il n'a pas été possible d'agréger les résultats qui peuvent se résumer de la façon suivante pour les critères de jugement primaires

Référence	n (patients) (antibiotique)	Résultats (critères de jugement primaires)		
		qualité de vie liée à la maladie	symptômes	effets indésirables digestifs
antibiothérapie systémique versus placebo				
Wallwork 2006 (5)	64 sans polypes (roxithromycine)	SNOT-20 à 3 mois : DM de - 0,54 point (avec IC à 95% de - 0,98 à - 0,10) (niveau de preuves modéré)	NR	NR
Van Zele 2010 (6)	33 avec polypes (doxycycline)	NR	ininterprétable	pas de différence

				statistiquement significative (niveau de preuves très faible)
Otten 1994 (7)	79 enfants sans polype (céfaclor)	NR	NR	NR
<i>antibiothérapie systémique versus placebo avec traitement local au sérum physiologique et aux corticostéroïdes</i>				
Videler 2011 (8)	60 avec et sans polypes (azithromycine)	SNOT-22 : pas d'effet	pas d'effet clair	pas de différence
<i>antibiothérapie systémique versus corticostéroïdes locaux</i>				
Zeng 2011 (9)	43 sans polypes (clarithromycine)	NR	pas d'effet clair	NR
<i>antibiothérapie systémique versus corticostéroïdes systémiques</i>				
Van Zele 2010 (6)	28 avec polypes (doxycycline)	NR	ininterprétable	pas de différence

NR : non rapporté ; IC : intervalle de confiance

- pour les critères de jugement secondaires, lorsqu'ils ont été analysés, aucune différence significative n'apparaît.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les faits probants sont trop faibles pour affirmer que les antibiotiques systémiques sont efficaces dans le traitement de la rhinosinusite chronique. Le niveau de preuves est moyen pour l'amélioration modeste de la qualité de vie liée à la maladie d'adultes souffrant de rhinosinusite chronique sans polypes recevant un traitement par macrolides durant 3 mois mais l'ampleur de l'effet est modérée et visible uniquement à la fin des 3 mois de traitement tandis que 3 mois plus tard plus aucune différence n'est montrée. Il n'y a pas non plus de mise en évidence d'effets indésirables importants mais les résultats restent très incertains car les études sont de petites tailles et peu d'événements ont été rapportés.

Financement de l'étude

Ce projet a été supporté par le National Institute for Health Research (UK).

Conflits d'intérêts des auteurs

3 auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts. 3 auteurs rapportent des liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique ou d'instruments médicaux.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique suit les règles méthodologiques de la Cochrane Collaboration. Trois auteurs ont réalisé la revue, deux sélectionnant les articles de façon indépendante et un troisième tranchant en cas de divergence. Les auteurs ont considéré les principales bases de données. Sur les 63 RCTs, les auteurs n'en ont retenu que 5 pour la synthèse méthodique sur base d'un protocole avec des critères précis établis avant la sélection des articles. 47 études ont été éliminées et 5 sont toujours en cours d'évaluation. Les principales raisons d'exclusion des études ont été une durée de suivi trop courte (N = 32), un contexte péri opératoire (N = 9) et des comparaisons d'antibiotiques différents (N = 3).

Comme dans toute synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration, l'évaluation de la qualité des études sélectionnées s'est concentrée sur le risque de biais avec une **méthode standardisée**, à savoir les biais de sélection (génération de la séquence de randomisation, **allocation**), de

performance (double aveugle), de détection, d'attrition, de publication et autres. Les auteurs n'ont pas identifié d'études à faible risque de biais, celui d'attrition étant à risque élevé dans 2 des 5 RCTs incluses. Souvent le risque de biais ne peut être clairement évalué, ce qui montre la faible qualité de ces travaux.

Les critères de jugement sur lesquels porte la revue systématique ont été clairement définis et analysés. Ils sont représentatifs de l'effet clinique attendu. Cependant, les données des études originales sont particulièrement hétérogènes (critères de jugement, outils d'évaluation, populations étudiées, critères d'inclusion et d'exclusion, et cetera). De plus, les données étaient souvent manquantes et n'ont pu être complétées lorsque les auteurs ont été contactés. Enfin, les résultats des études incluses ont été rapportés de façon tellement hétérogène qu'il n'a pas été possible de les agréger. Ces rapports incomplets sur les données rendent très élevé le risque de biais d'attrition. Il faut noter que trois des auteurs ont rapporté des liens d'intérêts avec des firmes pharmaceutiques.

Interprétation des résultats et mise en perspective

Il s'agit d'une nouvelle synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration sur le rôle des antibiotiques dans le traitement de la rhinosinusite chronique. Il faut noter que la première réalisée par une autre équipe n'avait retenu qu'une RCT et a été retirée de la bibliothèque Cochrane en 2016 (4). Les données actuellement publiées ne sont pas en faveur d'une antibiothérapie comme traitement de cette affection. Seul une RCT (5) suggère une petite amélioration à la fin de 3 mois de traitement mais les résultats ne semblent pas se confirmer sur le (long) terme (3 mois). Comme le pointent très bien les auteurs de la synthèse méthodique, il faut absolument améliorer la qualité des études sur le sujet avec une méthodologie plus standardisée et des populations de patients plus grandes, tant pour éclairer correctement l'efficacité ou non des approches thérapeutiques que pour mettre en évidence les effets indésirables. 5 RCTs doivent encore être publiées et lorsque leurs résultats seront disponibles, il conviendra de mettre à jour la synthèse méthodique.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration bien conçue d'un point de vue méthodologique mais incluant des études de faible qualité, voire de qualité médiocre, et très hétérogènes, ne permet pas d'établir un rôle thérapeutique efficace des antibiotiques dans le traitement de la rhinosinusite chronique avec ou sans polype nasal.

Pour la pratique

Le praticien peut en rester aux recommandations faites précédemment dans Minerva (10), à savoir l'application de corticostéroïdes nasaux en cas de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux. Ces recommandations sont basées sur une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration mise récemment à jour (11) par la même équipe qui a conduit la synthèse méthodique sur le rôle de l'antibiothérapie analysée ici. Dans une revue récente qualifiée de systématique mais n'ayant pas la rigueur d'une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration, deux auteurs américains (1,2) font des commentaires allant dans le même sens. Même si le niveau de preuves est très faible, ils n'écartent pas complètement l'antibiothérapie systémique courte (3 semaines de doxycycline) en cas de polypes nasaux, ou longue (3 mois de macrolides) en leur absence. La synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration analysée ici et de réalisation plus récente a conclu avec une méthodologie beaucoup plus stricte à l'absence de preuves d'un effet bénéfique de l'antibiothérapie. A l'heure actuelle, c'est aux conclusions de cette analyse qu'il vaut mieux s'en tenir.

Références : voir site web