

Quelle durée pour un traitement antibiotique d'une OMA chez des enfants âgés de 6 à 23 mois ?

Référence

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al.
Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. N Engl J Med
2016;375:2446-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1606043

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Chez des enfants âgés de 6 à 23 mois présentant une otite moyenne aiguë, quel est l'intérêt (efficacité/tolérance/sécurité) d'un traitement par amoxiclavulanate limité à 5 jours versus 10 jours ?

Contexte

En dehors du débat concernant les indications validées de prescrire un antibiotique en cas d'otite moyenne aiguë chez l'enfant (1,2), une autre question se pose pour les praticiens : quelle doit être la durée d'un tel traitement en prenant en compte l'efficacité, la tolérance, les effets indésirables, y compris la survenue de germes résistants ? En 2001, la RBP de la BAPCOC (3) recommandait de limiter le traitement à 5 jours, sauf en cas de mauvaise évolution clinique, sur base d'un constat dans les études d'une éradication bactérienne rapide (moins de 4 jours), d'une efficacité d'un traitement limité à 5 jours (4,5), du risque accru d'apparition d'une résistance (portage de pneumocoques résistants) en cas de traitement par antibiotique bêta-lactame au-delà de 5 jours (6) et des conditionnements d'antibiotiques disponibles pour les enfants. Sur cette base et en prenant également en compte une méta-analyse publiée en 2010 par la Cochrane Collaboration (7), la BAPCOC recommandait en 2012 dans la mise à jour de son guide (8) un traitement de 5 à 7 jours. Sur base de la même méta-analyse (7) précédemment analysée dans la revue Minerva (9), le jury du Consensus de l'INAMI (10) conclut en 2016 qu'«il semble plus judicieux de traiter au moins 7 jours pour éviter les rechutes endéans le mois excepté chez les patients immunocompromis qui nécessitent un traitement plus long (GRADE A - B, faible recommandation) ». Une RCT publiée en 2016 apporte-t-elle de nouveaux éléments, du moins pour les enfants âgés de 6 à 23 mois ?

Résumé

Population étudiée

- 520 enfants âgés de 6 à 23 mois ayant reçu au moins 2 doses du vaccin anti-pneumocoques conjugué présentant une otite moyenne aiguë (OMA) sur base de la présence de 3 critères : début des symptômes survenus dans les 48 heures précédentes avec un **score AOM-SOS** d'au moins 3, effusion dans l'oreille moyenne, bombement ou érythème du tympan ; le recrutement a eu lieu dans 3 hôpitaux pédiatriques aux E-U.
- critères d'exclusion : perforation du tympan, autre pathologie présente, allergie à l'amoxicilline, prise de plus d'une dose d'antibiotique dans les 96 heures précédentes.

Protocole de l'étude

- **étude** randomisée, en double aveugle, contrôlée versus une autre durée d'antibiothérapie, **de non infériorité**
- stratification initiale en fonction de l'âge (6 à 11 mois, 12 à 17 mois, 18 à 23 mois) et en fonction du nombre de contacts, ou non, avec au moins 3 autres enfants pendant au moins 10 heures par semaine

- intervention : amoxiclavulanate (90 mg amoxicilline + 6,4 mg d'acide clavulanique, par kg et par jour) pendant 5 jours (+ 5 jours de placebo) ou 10 jours ; le nombre d'administrations par jour n'est pas mentionné ; paracétamol en cas de fièvre ou de douleur
- suivi téléphonique au jour 4, 5 ou 6 ; visite de contrôle au jour 12 à 14, ensuite toutes les 6 semaines jusqu'à la fin de la saison des infections respiratoires (octobre à mai) et en septembre (suivi moyen d'environ 4 mois).

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : pourcentage d'enfants avec échec clinique après traitement de l'épisode infectieux index (examen au jour 12 à 14)
- critères de jugement secondaires : sévérité (burden) des symptômes (évalué selon le score AOM-SOS) du jour 6 au jour 14 de l'épisode index ; taux de récurrence d'OMA ; résultats du traitement des rechutes ; total des jours sous antibiotique durant la saison des infections respiratoires ; proportion de colonisation nasopharyngée ; recours à d'autres services de santé ; absentéisme au travail ou recours à des aides extérieures (soins pour enfants) liés à la maladie de l'enfant ; satisfaction des parents
- échec clinique défini comme : aggravation des symptômes ou des signes otoscopiques d'infection (principalement le bombement du tympan), absence de disparition complète ou quasi complète des symptômes et signes à la fin du traitement
- rechute définie comme : nouvel épisode après le jour 16 de l'épisode index
- analyse en ITT et par protocole
- **borne de non infériorité** fixée à 10 points (tenant compte d'un taux d'échec de 15% pour un traitement de 10 jours).

Résultats

- évaluation en fin de traitement pour 93% (10 jours) et 89% (5 jours) des enfants
- observance du traitement (minimum 80% de prise de l'ensemble des doses) : 89%
- l'étude a été arrêtée prématurément pour atteinte de l'objectif fixé
- critère de jugement primaire :
 - échec clinique : 34% pour 5 jours de traitement, 16% pour 10 jours de traitement, soit une différence de 17 points avec IC à 95% de 9 à 25, NNT de 6 ; non infériorité non atteinte (borne de l'IC à 95% à 25 versus 10 prédéterminée)
- critères de jugement secondaires :
 - le score symptomatique moyen (AOM-SOS) n'est pas statistiquement significativement plus bas pour le groupe 10 jours d'antibiotique du jour 6 au jour 14 ($p = 0,07$) mais bien du jour 12 à 14 ($p = 0,001$)
 - pourcentage moindre d'enfants avec diminution du score AOM-SOS d'au moins 50% à la fin du traitement en cas de traitement antibiotique de 5 jours (80%) qu'en cas de traitement de 10 jours (91%) ($p = 0,003$ pour la différence), soit un NNT de 9
 - pas de différence pour : fréquence des rechutes, effets indésirables, colonisation nasopharyngée par des germes non sensibles à la pénicilline
 - nombre moyen de jours sous antibiotiques sur la période d'infections respiratoires (243 jours) : 21j ($\pm 13j$) pour les 10 jours d'antibiotique et 15j ($\pm 12j$) pour les 5 jours d'antibiotique
- échecs cliniques plus nombreux pour (ensemble de la population d'étude) les enfants exposés à au moins 3 autres enfants pendant au moins 10 heures par semaine et ceux présentant une infection dans les deux oreilles
- les auteurs mentionnent que les résultats en analyse par protocole sont semblables à ceux en intention de traiter.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des enfants âgés de 6 à 23 mois présentant une OMA, la réduction de la durée d'une antibiothérapie entraîne des résultats moins favorables que ceux observés avec une durée de référence ; en outre, ni la fréquence des effets indésirables ni la proportion d'émergence d'une résistance bactérienne n'est diminuée lors d'un traitement court.

Financement de l'étude

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, University of Pittsburgh, National Institutes of Health ; pas de financement commercial pour cette étude.

Conflits d'intérêts des auteurs

2 des 19 auteurs (AH, JM) déclarent des défraiements de consultation pour une firme développant des vaccins (Genocea Biosciences) ; AH déclare en outre avoir reçu des subsides pour développer une association amoxiclavulanate moins dosée en acide clavulanique ; les autres auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêts.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT repose sur un dessin d'étude correct. Le protocole n'a, selon le site de Clinicaltrials.gov, été modifié que 5 fois, alors que la précédente RCT du même groupe de travail (11) et discutée dans Minerva (12) avait été modifié 73 fois selon la même source. Une intéressante stratification initiale a été réalisée, en fonction de l'âge de l'enfant et du nombre de ses contacts avec d'autres enfants. La randomisation est correcte, aléatoire, par bloc de 4. Le traitement placebo est bien similaire au traitement actif, à tous points de vue.

Le score permettant d'évaluer les symptômes liés à une OMA (Acute Otitis Media Severity of Symptoms - AOM-SOS) a été développé par la même équipe de chercheurs de l'Université de Pittsburgh et les auteurs ne mentionnent pas de validation externe de ce score.

L'auteur principal détient la patente de l'association amoxiclavulanate utilisée dans cette étude, association avec une proportion amoxicilline versus acide clavulanique (en mg/ml) de 14 pour 1 alors qu'elle est de 4/1 dans les préparations disponibles en Belgique.

Interprétation des résultats

Les enfants devaient, pour être inclus dans cette étude, avoir reçu au moins 2 doses d'un vaccin anti-pneumocoques conjugué. Nous savons qu'une telle vaccination peut modifier le spectre des germes responsables de l'OMA (13), en diminuant la fréquence des pneumocoques et en augmentant celle de l'*Haemophilus influenzae*. Ceci peut modifier l'efficacité de l'amoxiclavulanate, pas plus efficace que l'amoxicilline sur des pneumocoques (même à résistance intermédiaire), mais plus efficace que l'amoxicilline sur des *Haemophilus influenzae* résistants à la pénicilline. Cette modification du spectre bactérien étiologique peut également être importante en tenant compte de l'éradication bactérienne spontanée observée en cas d'OMA, de loin plus importante avec un *Haemophilus influenzae* qu'avec un pneumocoque (14).

Les auteurs mentionnent aussi dans leur discussion que le taux d'échec clinique enregistré dans le groupe traitement court est plus élevé dans leur étude que dans de précédentes études.

L'absence d'une différence en ce qui concerne les effets indésirables observés doit être bien interprétée : une diarrhée est rapportée chez 30% (10 jours d'antibiotique) et 29% (antibiotique 5 jours) des enfants et respectivement 33 et 34% des enfants présentent une dermatite au niveau du linge devant être traitée par antifongique local. Respectivement 47% et 44 % des enfants sans germes pathogènes ou avec germes pathogènes sensibles à la pénicilline lors de l'épisode index sont colonisés (au niveau du nasopharynx) par des pathogènes non sensibles à la pénicilline. Rappelons que l'amoxiclavulanate utilisé dans cette étude est proportionnellement beaucoup moins dosé en acide clavulanique que celui dont nous disposons en Belgique, ce qui peut être important pour la fréquence des effets indésirables rapportés.

Mise en perspective des résultats

Cette RCT-ci n'avait pas pour objectif de juger de l'intérêt d'une antibiothérapie en cas d'OMA, contrairement à une autre RCT du même groupe d'auteurs (11) ou d'une autre RCT effectuée en Finlande (15) et publiée simultanément. Nous avons analysé ces études dans la revue *Minerva* (12) et avons conclu qu'elles ne remettaient pas en cause les recommandations en vigueur.

Dans leur RCT publiée en 2011, effectuée dans une population identique et avec le même dosage d'amoxiclavulanate que dans cette RCT-ci, Hobermann et al. (11) observent un taux d'échec clinique au jour 10 à 12 de 16% sous amoxiclavulanate et de 51% sous placebo, ce qui correspond à un NNT d'environ 3.

Rappelons qu'une méta-analyse de l'ensemble des RCTs effectuées en cas d'otite moyenne aiguë chez l'enfant (2) permettait de conclure (1) à un bénéfice limité à une diminution de la durée de l'otalgie (par exemple NNT de 7 pour la douleur au jour 10 à 12, NNT de 20 au jour 2 à 3) au détriment d'effets indésirables. Une antibiothérapie différée (conditionnelle) montrait une efficacité égale avec moins d'effets indésirables qu'une antibiothérapie immédiate. Le bénéfice était potentiellement plus important pour les enfants âgés de moins de 2 ans (population incluse dans la RCT analysée ici) et présentant une OMA bilatérale (confirmé comme plus à risque d'échec thérapeutique dans la RCT analysée ici) et pour les enfants présentant une OMA avec otorrhée. Plus précisément pour la question de la durée de l'antibiothérapie, une méta-analyse de la Cochrane Collaboration (7) n'apportait pas d'élément fort probant pour la pratique (9) étant donné les caractéristiques des antibiotiques évalués. L'antibiotique le plus évalué pour les traitements courts était l'azithromycine (souvent 3 jours) et l'amoxiclavulanate (10 jours) celui pour les traitements longs. Une seule étude (16) comparait un traitement court d'amoxicilline (3 jours) à un traitement long (10 jours) d'amoxicilline... sans montrer de différence significative. De nombreuses études étaient réalisées avec de la ceftriaxone (en IM), du cefaclor (intrinsèquement moins actif sur le pneumocoque que l'amoxicilline), ou une autre céphalosporine durant 5 jours.

Retenons de cette nouvelle RCT d'Hoberman et al. l'absence d'avantage notable d'un traitement plus court, mais, au vu de la définition de l'échec clinique (critère primaire), un avantage (très) limité d'un traitement plus long.

Conclusion de *Minerva*

Cette RCT de bonne qualité méthodologique montre que chez des enfants âgés de 6 à 23 mois, ayant été vaccinés contre le pneumocoque (vaccin conjugué) et présentant une OMA, un traitement de 5 jours par amoxiclavulanate (proportionnellement nettement moins dosé en acide clavulanique qu'en Belgique) n'est pas non inférieur à un traitement de 10 jours en termes d'échec de traitement et de score symptomatique, sans différence au point de vue effets indésirables et émergence de germes non sensibles à la pénicilline.

Pour la pratique

La RBP belge (3) et le guide de la BAPCOC (8) mentionnent qu'une antibiothérapie n'est en général pas immédiatement indiquée en cas d'OMA sauf dans certains cas, notamment pour les enfants âgés de 6 mois à 2 ans si leur état général est fort altéré. L'antibiotique de premier choix proposé est l'amoxicilline à la dose de 75-100 mg/kg/j en 3 à 4 prises pendant 5 à 7 jours.

Les résultats de la présente RCT n'apportent pas d'argument suffisant pour remettre ces recommandations en cause.

Références voir site web