

Antibiothérapie dans le cadre d'une pneumonie communautaire : une durée de 3 jours est-elle suffisante chez les patients hospitalisés avec réponse clinique satisfaisante au traitement ?

Référence

Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397:1195-203. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5. Correction. *Lancet* 2021;397:2150

Analyse de

Maxime Mouillet,
médecin
généraliste,
Université de Liège

Question clinique

Un traitement de 3 jours par un antibiotique du groupe des β -lactames est-il inférieur à un traitement de 8 jours, en termes de guérison et de sécurité, chez des adultes hospitalisés pour pneumonie communautaire, en dehors des soins intensifs et ayant présenté une réponse clinique au 3ème jour ?

Contexte

Actuellement, la résistance aux antibiotiques est considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un problème majeur de santé publique pouvant affecter tous les pays et en grande partie provoqué par le mésusage de ces médicaments. Les conséquences principales en sont une prolongation des hospitalisations, une augmentation du coût de la santé et une augmentation de la mortalité. Plus spécifiquement, la pneumonie fait partie des pathologies plus difficiles à traiter en raison de cette problématique (1).

Au regard du manque de preuves probantes soutenant la durée d'antibiothérapie dans un contexte de pneumonie communautaire, les différences entre recommandations américaines (minimum de 5 jours de traitement) (2) et européennes (minimum de 8 jours) (3) et en se basant sur une étude de 2006 qui avait montré la non-infériorité d'un traitement de 3 jours versus 8 jours (4), les auteurs nous proposent une nouvelle étude de non-infériorité : la Pneumonia Short Treatment (PTC)

Résumé

Population étudiée

- de 2013 à 2018, les investigateurs de l'étude PTC ont recruté, dans les services médicaux de 16 hôpitaux français, 310 patients présentant une pneumonie communautaire modérément sévère ; pour être recrutés, ils devaient avoir bénéficié d'une monothérapie par un antibiotique de la famille des bêta-lactames en accord avec les recommandations européennes (amoxicilline-clavulanate et céphalosporine de 3ème génération), d'une durée de 72 h et avoir présenté une réponse clinique à ce dernier
- la réponse clinique était définie par la présence de 6 critères de stabilité qui sont les suivants : apyrexie (température $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$), fréquence cardiaque < 100 bpm, fréquence respiratoire < 24 rpm, saturation artérielle en oxygène $\geq 90\%$, pression artérielle systolique ≥ 90 mm Hg et état mental normal ; la sévérité de l'épisode était définie par le type d'admission à l'hôpital avec les catégories suivantes : épisode modéré ne requérant pas d'hospitalisation, modérément sévère requérant une hospitalisation et sévère requérant une hospitalisation en service de soins intensifs ; le diagnostic de pneumonie communautaire correspondait à la présence d'au moins un signe clinique aigu compatible avec une pneumonie (dyspnée, toux, expectorations purulentes, crépitations...) associé à la présence de fièvre ($> 38^{\circ}\text{C}$) dans les 48 h avant l'admission et la présence d'un nouvel infiltrat pulmonaire visualisé par imagerie

(radiographie ou scanner) ; enfin, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus pour être recrutés

- les critères d'exclusion principaux étaient les suivants : signes d'une pneumonie sévère ou compliquée (abcès, épanchement massif, infection respiratoire chronique grave...), présence d'une immunosuppression connue, pneumonie associée aux soins ou suspicion de pneumonie d'aspiration, présence de toute autre infection nécessitant un traitement antibiotique, suspicion de légionellose ou d'infection due à une bactérie intracellulaire
- l'âge médian de la population, correspondant à l'analyse en intention de traiter, était de 73 ans ; 41% des participants étaient des femmes et 24% des patients avaient au moins deux comorbidités.

Protocole d'étude

Étude clinique de non-infériorité (avec borne de non-infériorité fixée à 10%), randomisée, contrôlée versus placebo et menée en double aveugle :

- après la randomisation et les 3 jours de traitement nécessaires à l'inclusion, les participants appartenant au groupe intervention (n = 153) devaient bénéficier d'une antibiothérapie supplémentaire par amoxicilline et acide clavulanique à raison de 2 comprimés de 500 mg/62,5 mg trois fois par jour pour une durée de 5 jours ; les participants appartenant au groupe contrôle (n = 157) devaient recevoir un placebo
- la compliance au traitement et l'apparition d'effets indésirables ont été évalués, durant la période d'étude (J3 à J8) au travers d'entretiens et d'auto-évaluations ; au 8ème jour, les participants ont été contactés par téléphone afin de s'assurer que la procédure était bien suivie, de recueillir leur questionnaire d'évaluation clinique et d'évaluer la présence d'effets indésirables ; la compliance a également été évaluée grâce au retour des emballages médicamenteux de l'étude demandés pour le 15ème jour ; des entretiens présents (ou téléphoniques en cas d'impossibilité de rencontre) ont été programmés, aux 15ème et 30ème jours, afin d'évaluer les critères de stabilité, de recueillir le score d'évaluation clinique et de détecter la présence d'effets indésirables ; le 30ème jour, une radiographie du thorax et le temps de rétablissement (défini comme le retour aux activités habituelles) ont été collectés.

Mesure des résultats

- le critère de jugement primaire est la guérison 15 jours après le début de l'antibiothérapie ; un patient jugé apyrétique ($t \leq 37,8^{\circ}\text{C}$), présentant une résolution ou une amélioration de ses symptômes cliniques (toux, dyspnée, expectorations, crépitations) et n'ayant pas eu de traitement antibiotique depuis le dernier entretien (J8) peut être considéré comme guéri
- une analyse en sous-groupe en fonction de l'âge et de l'index de sévérité de la pneumonie (PSI) est proposée
- les critères de jugement secondaires sont les suivants :
 - guérison à 30 jours
 - mortalité (toutes causes confondues) à 30 jours
 - fréquence et sévérité des effets secondaires
 - symptômes et qualité de vie des patients (via le score clinique évalué aux jours 0, 3, 8, 15 et 30)
 - durée d'hospitalisation évaluée au 15ème jour
 - temps de rétablissement évalué au 30ème jour
 - compliance au traitement évaluée au 15ème jour
- une analyse en **intention de traiter** (ITT) et **par protocole** (PP) a été réalisée
- la marge de non-infériorité a été fixée à 10% (5)
- pour le critère de jugement primaire, la différence des risques ainsi que les intervalles de confiance associés sont présentés pour l'analyse en ITT et PP ; concernant les critères de jugement secondaires, le test du X^2 a été utilisé pour comparer les variables catégorielles et le test t de Student pour les variables continues.

Résultats

- 310 patients ont été recrutés et randomisés, 303 (152 placebo versus 151 β -lactames) ont été intégrés dans l'analyse en ITT et 291 (145 versus 146) dans l'analyse PP
 - pour le critère de jugement primaire : 77,0% des participants sont considérés guéris au 15^{ème} jour dans le groupe contrôle versus 67,5% dans le groupe intervention (réduction de risque (RD) de 9,42% avec IC à 95% de -0,38 à 20,04) en analyse ITT et 77,9% versus 68,5% dans le groupe intervention (RD de 9,44% avec IC à 95% de -0,15 à 20,34) en analyse PP ; le critère de non-infériorité est donc rencontré
 - l'analyse en sous-groupe rencontre également les critères de non-infériorité pour les différents sous-groupes sauf pour 2 : quand l'âge est inférieur à 65 ans (RD de 2,12% avec IC à 95% de -11,30 à 20,07 en analyse PP) et quand le PSI \geq 91 (RD de 9,10% avec IC à 95% de -11,03 à 26,07 en analyse PP)
- aucun critère secondaire ne montre de différence significative entre les groupes :
 - guérison à 30 j : 109/152 (72%) dans le groupe placebo versus 109/151 (72%) dans le groupe intervention, soit une RD de -0,47% avec IC à 95% de -11,31% à 9,98% ; $p > 0,99$ en ITT et 105/141 (74%) versus 107/141 (76%), soit une RD de -1,42% avec IC à 95% de -12,08% à 9,20% ; $p=0,89$ en PP
 - mortalité à 30 jours : 3/152 (2%) versus 2/152 (1%), soit une RD 0,60% avec IC à 95% de -3,50% à 4,40% ; $p > 0,99$
 - apparition d'au moins un effet secondaire : 22/152 vs 29/151, soit une RD de -4,70% avec IC à 95% de -7,08% à 2,31% ; $p = 0,29$
 - apparition d'au moins un effet secondaire sérieux : 1/152 vs 1/151, soit une RD de 0,00% avec IC à 95% de 0,00% à 0,99% ; $p > 0,99$
 - temps d'hospitalisation (j) : 5 j versus 6 j soit une RD -1,00j avec IC à 95% de -1,00 j à 1,00 j ; $p = 0,74$
 - temps de rétablissement : 15,00 j vs 15,50 j, soit une RD -0,50 j avec IC à 95% de -4,00 à 5,50 ; $p = 0,33$.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'arrêt du traitement par β -lactame après 3 jours, chez les patients atteints de pneumonie communautaire et montrant une réponse clinique satisfaisante, a donné lieu à des résultats similaires et non inférieurs à ceux des patients qui ont poursuivi un traitement antibiotique pendant 5 jours supplémentaires. Ces résultats pourraient permettre une réduction importante de l'exposition aux antibiotiques chez les patients traités à l'hôpital pour pneumonie.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par le ministère français de la Santé.

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun conflit d'intérêt n'est rapporté.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs nous proposent ici une étude multicentrique de grande envergure (16 centres).

Les critères d'inclusions semblent pertinents et clairement définis. Le type d'antibiothérapie initiale permettant l'inclusion dans l'étude a été choisie en fonction des recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la Société Française de Pneumologie (SPLF). Les critères diagnostiques d'une pneumonie sont bien définis et semblent cohérent avec la pratique clinique usuelle. Les critères de stabilité clinique sont tirés des recommandations de 2007 de l'*American Thoracic Society (ATS)* et de l'*Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. Enfin, la sévérité de l'épisode est également définie.

La randomisation a été bien menée. Elle a été faite électroniquement (système *CleanWeb*®) par bloc et stratification pour les critères suivants : lieu de randomisation et index de sévérité de la pneumonie. Elle

a été générée par un statisticien indépendant. Le double aveugle semble également avoir été assuré. Les médicaments et les placebos ne pouvaient être différenciés et les lots avaient reçu un numéro aléatoire afin de maintenir l'insu des patients, des thérapeutes, des investigateurs et des pharmaciens.

98% des participants ont été intégrés dans l'analyse en ITT et 94% dans celle en PP. Les groupes ne présentaient pas de différence démographique ou clinique notable à l'inclusion. La proportion de patients sortis de l'étude est faible : 9% pour l'analyse en PP au 30ème jour.

Concernant le critère de jugement primaire, la marge de non-infériorité fixée à 10% est basée sur les recommandations de l'Agence européenne des médicaments concernant les médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes. Les résultats sont clairement présentés, une analyse en ITT et PP a été réalisée comme cela doit être dans le cas d'une étude de non-infériorité ; ce que nous avons pu discuter dans Minerva (5). En revanche, l'un des trois critères de guérison (l'amélioration ou la résolution des symptômes), bien qu'évalué au travers d'un score clinique standardisé, n'est pas suffisamment détaillé et, au regard de la définition présentée, une modification d'un seul point du score pourrait être suffisante pour que le critère soit rempli. De plus, les auteurs avaient anticipé que 90% des patients seraient guéris au 15ème jour mais dans l'étude, le taux de guérison est d'environ 73% (analyse PP) à cette même date. Les auteurs justifient cela par la variabilité importante, dans la littérature, de la définition d'une guérison.

Malheureusement, la procédure de recensement des effets indésirables n'est pas décrite. Nous ne pouvons donc pas évaluer le risque de biais d'information.

Interprétation des résultats

Cette étude suggère qu'en cas de pneumonie communautaire, chez un patient hospitalisé, répondant cliniquement à 3 jours d'antibiothérapie, l'arrêt du traitement n'est pas inférieur à sa poursuite 5 jours de plus. Il n'est pas expliqué la raison pour laquelle la guérison est évaluée à 15 jours. Il est bon de noter que si le critère de jugement primaire avait été évalué à 30 jours, la non-infériorité n'aurait pas été démontrée. Les auteurs avaient estimé que l'inclusion de 310 patients permettait de rejeter l'hypothèse nulle avec une puissance de 80%. L'analyse en ITT incluant 303 patients et celle en PP au 15ème jour 291, l'absence de non-infériorité, si présente, aurait pu être liée à un manque de puissance. Ce qui pourrait être le cas pour l'analyse au 30ème jour.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'un autre essai contrôlé randomisé en double aveugle, datant de 2006, montrant la non-infériorité d'un traitement par amoxicilline pendant 3 jours par rapport à une durée de 8 jours chez des patients hospitalisés pour pneumonie et montrant une amélioration clinique au 3ème jour (4). Une RCT, datant de 2016, avait également montré une non-infériorité d'une antibiothérapie de 5 jours versus durée laissée à la discrétion du thérapeute chez des patients hospitalisés pour pneumonie, aapyrétique et présentant 4 critères de stabilité sur 5 au 3ème jour (6). Dans le même sens, une revue systématique avec méta-analyse, datant de 2007, avait montré qu'une durée de 3 à 7 jours pour certains antibiotiques (généralement l'azithromycine) pouvait être aussi efficace que des traitements plus longs chez les adultes atteints de pneumonie communautaire légère à modérée (7). Enfin, notre analyse, datant de 2014, avait conclu à l'absence de différence entre une antibiothérapie par amoxicilline d'une durée de 5 jours par rapport à une durée de 10 jours chez des enfants atteints d'une pneumonie communautaire (8,9). En conclusion, ces résultats s'ajoutent à ceux des quelques études qui semblent nous indiquer que des traitements de l'ordre de la semaine pour soigner une pneumonie communautaire sont possiblement trop longs en cas de réponse clinique rapide et exposent à un potentiel risque d'effets secondaires et de résistance.

L'approche pragmatique, revendiquée par les auteurs, ayant conduit à une définition clinique et radiologique d'un épisode de pneumonie et ne prenant pas en compte l'étiologie microbiologique a, selon ces derniers, pu permettre l'inclusion de patients présentant des pneumonies virales (jusqu'à 30% des cas) mais, au regard de la méthode de randomisation, la répartition est considérée comme équilibrée entre les groupes. Il est important de préciser que le critère d'inclusion, relatif à la réponse clinique à 3 jours de traitement, a eu un impact majeur sur l'éligibilité. En effet, 17% (n = 122) des patients évalués (n = 706) ne présentaient pas les 6 critères de stabilité au 3ème jour, ce qui représente la 1ère cause de non-éligibilité. Ensuite, venaient ceux ayant présenté un épisode sévère ou compliqué (11% soit n=80) et ceux avec insuffisance rénale avancée (11% soit n=80). L'extrapolabilité des résultats est donc impossible pour ces différentes catégories de patients.

La question de l'extrapolabilité à la pratique ambulatoire se pose également en termes de recrutement, l'étude étant hospitalière (bien que le patient ambulatoire, par définition, sera moins sévèrement touché) mais également en termes d'antibiothérapie. En effet, le traitement ambulatoire recommandé en 1ère intention étant l'amoxicilline seul en l'absence de comorbidité en Belgique et l'ajout d'azithromycine oral à 48h en l'absence d'amélioration clinique (10).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire, mis à jour en 2021 recommande, en cas de suspicion de pneumonie bactérienne fondée sur des symptômes cliniques, examen de laboratoire (CRP > 20) ou signes radiologiques, de mettre en place un traitement par amoxicilline oral (3 x 1 g/jour) ou amoxicilline-acide clavulanique oral en cas de comorbidité (875/125 mg / 3 x/jour) pour une période de 7 jours. Une évaluation de la réponse clinique à 48 h est également recommandée avec ajout possible d'azithromycine oral (500 mg par jour pendant 3 jours) au traitement dans l'optique de traiter une pneumonie à germe atypique (10). Ces recommandations sont similaires à celles proposées par le Formulaire de soins aux Personnes Agées (11). Comme relevé par les auteurs, les recommandations américaines, bien que proposant des molécules similaires, proposent une durée de traitement jusqu'à la stabilité clinique et de minimum 5 jours (12).

Conclusion de Minerva

Cette étude de non-infériorité, de bonne qualité méthodologique, montre qu'une antibiothérapie par β -lactame d'une durée de 3 jours n'est pas inférieure, en termes de guérison à 15 jours, à la poursuite de l'antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique pour une durée de 5 jours supplémentaires dans le cadre d'une pneumonie communautaire, pour autant qu'une réponse clinique satisfaisante au 3ème jour ait été observée chez des patients hospitalisés.

Références

1. Résistance aux antibiotiques. Organisation mondiale de la Santé 31/07/2020 (cité le 25/07/2021). Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1-59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
4. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355. DOI: 10.1136/bmj.332.7554.1355
5. Chevalier P. Etude de non-infériorité : intérêt, limites et pièges. *MinervaF* 2009;8(7):100.
6. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1257-65. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3633
7. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:783-90. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.04.023
8. Verbakel JY. Traitement ambulatoire de la pneumonie chez l'enfant : 5 ou 10 jours d'antibiotiques ? *Minerva* bref 15/03/2015.
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. *Pediatric Infect Dis J* 2014;33:136-42. DOI: 10.1097/INF.0000000000000023
10. Répertoire Commenté des Médicaments. Infections respiratoires. CBIP Août 2021.
11. Formulaire de soins aux Personnes Agées. CBIP - Farmaka (cité le 25/07/2021). Disponible sur: <https://farmaka.bcfi.be/fr/formulaire-p-a>
12. Community-acquired Pneumonia in Adults. DynaMed (cité le 25/07/2021). Disponible sur: <https://www.dynamed.com/condition/community-acquired-pneumonia-in-adults>.