

Antibiothérapie dans le cadre d'une pneumonie communautaire chez l'enfant : un traitement de 3 jours est-il aussi efficace qu'un traitement plus long ?

Référence

Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022;176:1199-1207. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4123

Analyse de

Stéphanie Valentin, pharmacienne
Absence de conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Antibiothérapie dans le cadre d'une pneumonie communautaire chez l'enfant : un traitement de 3 jours est-il aussi efficace qu'un traitement plus long ?

Contexte

La pneumonie infantile acquise en communauté est l'une des pathologies pédiatriques infectieuses les plus communes et les plus préoccupantes (1). Bien que l'étiologie virale soit la plus courante, la plupart des décès sont attribués à une infection bactérienne (1,2). Proposer une antibiothérapie sûre et efficace est donc un enjeu de santé publique (3). Un traitement court présente les avantages de maximiser la compliance, de minimiser les effets indésirables, l'antibiorésistance, ainsi que le coût du traitement. A l'inverse, un traitement trop court peut exposer à un échec du traitement, à une diminution de la fonction pulmonaire, voire au décès du patient (4). L'OMS recommande (5) actuellement un traitement de 3 jours à l'amoxicilline, pour le traitement de la pneumonie avec tachypnée chez l'enfant immunocompétent, et de 5 jours pour la pneumonie avec tirage. Une revue systématique des différentes recommandations concernant la prise en charge de la pneumonie infantile acquise en communauté met en évidence (6) de grandes disparités tant en termes de diagnostic (saturation en oxygène, protéines inflammatoires) que de durée de traitement antibiotique. Une revue Cochrane (7) publiée en 2008 concluait qu'une antibiothérapie d'une durée 3 jours était aussi efficace qu'un traitement de 5 jours. D'autres revues publiées depuis ont mis au jour un taux plus élevé d'échecs de traitement lors d'antibiothérapies courtes (3 jours) versus longues (5 à 10 jours). Minerva s'est déjà penché sur la question de la durée de l'antibiothérapie dans le cadre de la pneumonie communautaire (CAP) chez l'adulte (8,9) en 2021 et a conclu à la non-infériorité du traitement de 3 jours par rapport au traitement de 8 jours, pour autant qu'une réponse clinique satisfaisante soit observée au 3^{ème} jour. En ce qui concerne la pneumonie communautaire chez l'enfant, Minerva concluait (10,11) en 2015 que des études ultérieures devraient étayer la non-infériorité du traitement de 5 jours par rapport au traitement de 10 jours. Afin de résoudre ces divergences, les auteurs ont donc réalisé une revue systématique avec méta-analyse afin de définir si, dans un contexte de pneumonie infantile acquise en communauté, une antibiothérapie courte (3 jours) est non inférieure à une antibiothérapie plus longue (5 voire 10 jours) (12).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique de la littérature avec méta-analyses.

Sources consultées

- Medline
- Embase
- Web of Science
- Cochrane Library

- 3 bases de données chinoises
- registres de RCTs tels que ClinicalTrial.org
- Google
- recherche manuelle dans les références sélectionnées
- dates de publication : jusqu'au 31 mars 2022.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs, enfants ≤ 18 ans, comparant une durée courte versus longue d'une antibiothérapie identique dans le cadre d'une CAP non sévère, pas de restriction de langues
- critères d'exclusion : études incluant seulement les nouveau-nés ; comparaison d'antibiotiques différents ou d'un même antibiotique à dosage différent ; études narratives, protocoles, opinions d'experts, éditoriaux, rapports
- au total : 9 RCTs ont été sélectionnées incluant 11143 enfants.

Population étudiée

- 11143 enfants immunocompétents de 2 mois à 10 ans, présentant une pneumonie non sévère acquise en communauté ; les critères de sévérité sont définis par une altération de l'état général, des troubles de la conscience, la nécessité d'une hospitalisation ou d'une thérapie IV
- les patients inclus étaient à 58% de sexe masculin et 42% de sexe féminin, et 98% étaient âgés de 2 à 59 mois
- les patients inclus ont bénéficié d'une monothérapie par amoxicilline ou cotrimoxazole en accord avec les recommandations en vigueur, soit en traitement court (3-5 jours), soit en traitement long (5-10 jours).

Protocole d'étude

Etude de synthèse systématique avec méta-analyses, de non-infériorité, avec une borne de non-infériorité fixée à 5%

- une analyse préspecifiée en sous-groupe en fonction des critères suivants :
 - méthode de diagnostic de la pneumonie (clinique ou confirmée radiographiquement)
 - caractéristiques de la pneumonie (présence de tachypnée ou tirage sus-claviculaire)
 - âge du patient (2-59 mois ou 5-10 ans)
 - type d'antibiotique (amoxicilline ou cotrimoxazole)
 - dose d'amoxicilline (faible ou élevée)
 - fréquence d'administration (2 ou 3 fois/jour).

Mesure des résultats

- les résultats sont présentés sous forme de RR avec IC à 95%
- le critère de jugement primaire est l'échec du traitement, défini par persistance de la pneumonie ou l'apparition *de novo* de signes d'aggravation, tels que température supérieure à 38°C, troubles de la conscience, hospitalisation, décès
- les critères de jugement secondaires sont :
 - rechute
 - apparition d'effets secondaires
 - résistance au traitement antibiotique
 - absentéisme du patient ou de l'aidant proche
 - coût du traitement
- l'hétérogénéité statistique globale a été évaluée par le test I^2 à plus de 50%
- un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour l'analyse des résultats.

Résultats

- critère de jugement primaire :
 - 8 études, incluant 10662 enfants, sur 9, rapportent des échecs de traitement dans 12,8% pour l'antibiothérapie de courte durée versus 12,6% pour l'antibiothérapie de longue durée : l'antibiothérapie de courte durée est non inférieure à l'antibiothérapie longue avec un RR de 1,01 avec IC à 95% de 0,92 à 1,11 et une différence de risque (DR) de 0,00 avec un IC à 95% de -0,01 à 0,01 ; I^2 de 0% ; le critère de non-infériorité est rencontré
 - dans l'analyse en sous-groupe, le critère de non-infériorité est rencontré dans les sous-groupes des enfants de 2 à 59 mois avec un RR de 1,01 avec IC à 95% de 0,91 à 1,11 et une DR de 0,00 avec IC à 95% de -0,01 à 0,01, mais il ne l'est pas dans le groupe d'enfants de plus de 5 ans (RR de 2,07 avec IC à 95% de 0,76 à 5,63 et DR de 0,15 avec IC à 95% de -0,05 à 0,36)
 - en ce qui concerne l'échec du traitement, l'antibiothérapie d'une durée de 3 jours est non inférieure au traitement de 5 jours avec un RR de 1,01 avec IC à 95% de 0,91 à 1,12, et l'antibiothérapie d'une durée de 5 jours est non inférieure à celle d'une durée de 10 jours (RR de 0,87 avec IC à 95% de 0,50 à 1,53 ; la non-infériorité était rencontrée dans les autres sous-groupes, excepté si l'on compare l'antibiothérapie de 3 jours à celle de 10 jours (RR de 6,55 avec IC à 95% de 0,41 à 105,10)
- critères de jugement secondaires :
 - 6 études incluant 9447 patients rapportent des rechutes : l'antibiothérapie de courte durée est non inférieure (RR de 1,12 avec IC à 95% de 0,94 à 1,34 et DR de 0,00 avec IC à 95% de 0,00 à 0,01) ; le critère de non-infériorité est rencontré dans le groupe d'enfants âgés de 2 à 59 mois (RR de 1,10 avec IC à 95% de 0,92 à 1,32 et DR de 0,00 avec IC à 95% de 0,00 à 0,01), mais pas dans le sous-groupe des enfants âgés de plus de 5 ans (RR de 6,43 avec IC à 95% de 6,43 et DR de 0,07 avec IC à 95% de -0,04 à 0,19)
 - 5 études incluant 4475 patients rapportent des effets indésirables : le risque d'apparition de symptômes gastro-intestinaux est significativement plus faible (RR de 0,79 avec IC à 95% de 0,66 à 0,95), tout comme le risque d'apparition de rash cutané (RR de 0,79 avec IC à 95% de 0,65 à 0,97) lorsque l'antibiothérapie est de courte durée
 - 4 études incluant 2876 patients décrivent des résistances antimicrobiennes, mais les résultats varient selon les études et l'antibiotique utilisé
 - seule une étude décrit les différences en termes d'absentéisme du parent proche (traitement de 5 jours vs traitement de 10 jours) : RR de 0,74 avec IC à 95% de 0,65 à 0,84 ; l'absentéisme de l'enfant est similaire dans les deux groupes : RR de 0,95 avec IC à 95% de 0,71 à 1,27
 - sans surprise, le coût du traitement est corrélé avec sa durée, seule une étude le relate
 - selon le système GRADE, la qualité de la preuve est haute pour le groupe d'enfants âgés de 2 à 59 mois et faible pour les enfants de plus de 5 ans.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une antibiothérapie de courte durée (3 jours) est non inférieure à une antibiothérapie plus prolongée (5 à 10 jours) dans un contexte de pneumonie non sévère acquise en communauté dans le groupe des enfants âgés de 2 à 59 mois.

Financement de l'étude

Cette étude a été soutenue par une subvention du General Project from the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China), the Youth Project from the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders and the General Basic Research Project from the Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders.

Conflit d'intérêts des auteurs

Aucun n'est mentionné.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Les données ont été extraites par deux groupes d'investigateurs, et sont rapportées selon le protocole PRISMA. La recherche dans la littérature a été menée de manière exhaustive, dans plusieurs bases de données et sans restriction de langues. Les auteurs ont retenu 9 RCTs et un diagramme de flux est présent, avec les raisons de l'exclusion de certaines études. Les études ont été sélectionnées par 2 groupes de 3 chercheurs et les désaccords ont été réglés par consensus ou par décision d'un troisième avis indépendant. Le risque de biais a été évalué à l'aide du *Cochrane Risk of Bias tool*. Seule une étude a été identifiée comme étant à risque de biais plus élevé. L'hétérogénéité a été évaluée grâce au I^2 et les différents résultats présentés montrent un $I^2 = 0\%$; le niveau de certitude lié aux résultats est élevé pour les enfants de 0 à 59 mois et modéré pour les enfants de 5 à 10 ans. La marge de non-infériorité a été fixée à 5%, ce qui est inférieur aux recommandations de l'Agence Européenne des Médicaments.

Évaluation des résultats

Cette étude suggère qu'un traitement antibiotique court est non inférieur à un traitement plus long dans le cadre d'une CAP chez l'enfant âgé de 2 à 59 mois. Les résultats montrent qu'un traitement de 3 jours est non inférieur à un traitement de 5 jours et qu'un traitement de 5 jours est non inférieur à un traitement de 10 jours. Une revue Cochrane de 2008 avait déjà rapporté cette non-infériorité (7) mais le diagnostic de CAP était uniquement défini par la présence d'une tachypnée, conduisant ainsi à inclure aussi d'autres étiologies non bactériennes telles que asthme, bronchite et autres. Il est à noter que ce phénomène a pu se produire dans les deux bras de l'étude. Le diagnostic radiographique permet ici d'affiner les résultats et la non-infériorité est aussi atteinte dans le groupe dont la pneumonie a été confirmée radiologiquement.

La toute grande majorité des enfants inclus sont âgés de 2 à 59 mois (98%) et le traitement court est non inférieur au traitement long dans cette tranche d'âge. La non-infériorité de l'antibiothérapie courte chez les enfants âgés de plus de 5 ans requiert des investigations ultérieures. Les auteurs rapportent que les traitements dits courts (3-5 jours) sont aussi efficaces, même s'ils sont donnés à faible dose (25-50 mg/kg/jour) et moins fréquemment (2 fois par jour), ce qui est concordant avec les recommandations de l'OMS et peut aussi améliorer la compliance au traitement. Néanmoins, la dose d'amoxicilline appropriée doit être déterminée par le clinicien en fonction des recommandations locales et confrontée aux données de résistance aux différentes souches de pneumocoques. Concernant la durée du traitement, l'OMS fait une distinction entre la pneumonie caractérisée par une polypnée (3 jours) et la pneumonie avec tirage (5 jours) (5). Cette distinction est basée sur des preuves émanant d'études comparant un traitement par voie orale et un traitement parentéral administré à l'hôpital. Cette étude, incluant des patients ambulatoires, montre la non-infériorité du traitement de 3 jours, y compris en présence de tirage. Les auteurs suggèrent donc d'harmoniser la durée du traitement à 3 jours, indépendamment des caractéristiques cliniques de la CAP, à tout le moins dans les pays à revenu faible ou moyen, l'analyse en sous-groupe dans les pays à revenu élevé n'ayant pas séparé les données. Les recommandations américaines (Pediatric Infectious Disease Society notamment (13)) recommandent un traitement de 7 à 10 jours avec des preuves de qualité limitée. Cette étude montre, avec un haut niveau de certitude, qu'un traitement de 5 jours serait suffisant. Les auteurs incitent le clinicien à progressivement favoriser des durées de traitement courtes, sans toutefois proposer une durée standard, mais aussi à rester prudents en prenant en compte le pathogène en présence, ainsi que la réponse clinique au traitement. De façon surprenante, les auteurs ont retenu deux études utilisant le co-trimoxazole et non l'amoxicilline. Prescrire (14) recommande l'amoxicilline en premier choix lorsqu'un antibiotique se justifie, à une dose de 50 à 100 mg/kg/jour durant 5 jours. Le co-trimoxazole serait, toujours selon Prescrire, à écarter en raison des effets indésirables cutanés et hépatiques, rares, mais graves.

Que disent les guides de pratique clinique?

Le guide belge de traitement anti-infectieux (15) recommande, en cas de « forte suspicion de pneumonie bactérienne, sur base de symptômes cliniques (toux avec dyspnée, tachypnée, respiration sifflante ; souvent associée à de la fièvre ; parfois accompagnée de douleurs thoraciques et abdominales, de vomissements et de maux de tête) », l'amoxicilline à une dose de 100 mg/kg/jour en 3 prises durant 5 jours. L'OMS recommande (5) actuellement un traitement de 3 jours à l'amoxicilline, pour le traitement

de la pneumonie avec tachypnée chez l'enfant immunocompétent, et de 5 jours pour la pneumonie avec tirage.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses de bonne qualité méthodologique montre qu'un traitement antibiotique de 3 jours n'est pas inférieur en termes de guérison et d'apparition d'effets indésirables à un traitement de 5 jours face à une pneumonie acquise en communauté chez l'enfant âgé de 2 mois à moins de 5 ans.

Références

1. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015;385:430-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
3. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med*. 2013;368:299-302. DOI: 10.1056/NEJMp1215093
4. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018;6:535-44. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30100-0
5. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries. WHO, 2014. (Accessed September 26, 2023.)
6. Chee E, Huang K, Haggie S, Britton PN. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev* 2022;42:59-68. DOI: 10.1016/j.prrv.2022.01.006
7. Haider BA, Lassi ZS, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2
8. Mouillet M. 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 ? *MinervaF* 2021;20(7):82-6.
9. 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.
10. Verbakel JY. Traitement ambulatoire de la pneumonie chez l'enfant : 5 ou 10 jours d'antibiotiques. *Minerva Analyse* 15/03/2015.
11. 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.000000000000023
12. Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022;176:1199-1207. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4123
13. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age : clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2011 ;53 :e25–e76. DOI : 10.1093/cid/cir531
14. Rédaction Prescrire. Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié. *Rev Prescrire* 2018;38:518-23.
15. Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire. BAPCOC 2022. URL: https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_anti_infectieux_2022.pdf