

# Parmi les enfants atteints de sinusite aiguë, quels sont ceux qui peuvent bénéficier d'un traitement antibiotique ?

## Référence

Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al. Identifying children likely to benefit from antibiotics for acute sinusitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:349-58. DOI: 10.1001/jama.2023.10854.  
Erratum in: *JAMA* 2024;332:173. DOI: 10.1001/jama.2024.11869

## Analyse de

An De Sutter, huisarts, em.  
Vakgroep Volksgezondheid en  
Eerstelijnszorg, UGent  
Absence de conflits d'intérêt avec le  
sujet.

## Question clinique

La couleur de l'écoulement nasal ou la présence de bactéries pathogènes influencent-elles l'efficacité des antibiotiques, par comparaison avec un placebo, en ce qui concerne la sévérité et la durée des symptômes et des effets indésirables chez les enfants âgés de 2 à 11 ans chez qui a été posé un diagnostic clinique de sinusite aiguë ?

## Contexte

Seulement trois petites études contrôlées par placebo ont examiné l'effet des antibiotiques chez les enfants atteints de sinusite aiguë (1-3). Les résultats ne sont pas homogènes. L'étude la plus importante (n = 161) n'a pas trouvé de différence, en termes d'amélioration des symptômes, entre les antibiotiques (amoxicilline ou association d'amoxicilline et d'acide clavulanique) et le placebo après 14 jours (1). L'étude la plus ancienne (n = 93) et l'étude la plus récente (2009) (n = 56) ont constaté un soulagement plus important des symptômes et une guérison plus rapide avec les antibiotiques (amoxicilline ou association d'amoxicilline et d'acide clavulanique) (2,3). Sur la base des deux dernières études mentionnées, le guide de pratique clinique de l'American Academy of Pediatrics de 2013 recommande de prescrire des antibiotiques aux enfants atteints de sinusite aiguë en cas de symptômes graves ou d'aggravation des symptômes (4). Si les symptômes persistent, on a le choix entre l'instauration d'antibiotiques et une période d'attentisme de 3 jours (4). Dans l'espoir de réduire les prescriptions d'antibiotiques chez les enfants, les chercheurs d'une nouvelle étude randomisée contrôlée menée chez près de deux fois plus d'enfants que les trois études susmentionnées combinées ont cherché à affiner ces indications générales et peu spécifiques des antibiotiques (5).

## Résumé

### Population étudiée

- critères d'inclusion : enfants ayant entre 2 et 11 ans qui se présentent au service de première ligne dans six hôpitaux des États-Unis avec des symptômes persistants de sinusite aiguë (affection nasale et/ou toux sans amélioration pendant 11 à 30 jours) ou une aggravation des symptômes (affection nasale et toux après une période initiale d'amélioration ou réapparition de la fièvre au jour 6 à 10) et un score d'au moins 9 à l'échelle des symptômes de la rhinosinusite pédiatrique (*Pediatric Rhinosinusitis Symptom Scale, PRSS*)
- critères d'exclusion : sinusite aiguë sévère (présence d'un écoulement nasal coloré et d'une fièvre  $\geq 39^\circ$  C pendant  $\geq 3$  jours consécutifs), antécédents d'asthme et de respiration sifflante, toux comme seule plainte, antécédents de rhinite allergique sans exacerbation aiguë des symptômes respiratoires, dyskinésie ciliaire primaire, mucoviscidose, immunodéficiência, allergie à l'amoxicilline ou à l'acide clavulanique, autres infections concomitantes, utilisation d'antibiotiques systémiques au cours des 15 derniers jours, antécédents de chirurgie des sinus, pas de couverture téléphonique, ne peut pas lire l'anglais ou l'espagnol
- finalement, inclusion de 510 enfants ; 64% âgés de 2 à 5 ans ; 46% de filles ; 68 à 71% présentaient des symptômes persistants ( $> 10$  jours) ; 71% avaient un prélèvement nasal positif pour

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* ; 67% avaient un écoulement nasal coloré.

### Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée menée en double aveugle avec deux groupes d'étude :

- groupe intervention (n = 254) : administration quotidienne d'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique (respectivement 90 mg/kg/jour et 6,4 mg/kg/jour en deux prises pendant dix jours)
- groupe témoin (n = 256) : prise d'un placebo deux fois par jours pendant dix jours
- stratification en fonction de la couleur de l'écoulement nasal (jaune ou vert)
- pour le suivi, les parents ont été invités à remplir le questionnaire électronique tous les soirs du Jour 2 au Jour 11.

### Mesure des résultats

- principal critère de jugement : différence en termes de charge symptomatique moyenne (PRSS) entre les antibiotiques et le placebo pris pendant 10 jours dans deux sous-groupes : d'une part, les enfants qui présentent un écoulement nasal coloré, par rapport à un écoulement nasal clair, et, d'autre part, ceux chez qui le résultat de la culture de l'écouvillon nasal au début de l'étude est positif à *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ou *M. catarrhalis* par rapport à un résultat négatif
- critères de jugement secondaires :
  - échecs du traitement, définis comme une augmentation  $\geq 20\%$  à l'échelle PRSS ou une diminution  $< 2$  points à l'échelle PRSS au Jour 3 ou une diminution  $< 20\%$  à l'échelle PRSS au Jour 4 ou une diminution  $< 20\%$  à l'échelle PRSS lors de deux mesures consécutives entre le Jour 5 et le Jour 11 ou une diminution  $< 50\%$  à l'échelle PRSS à la fin du suivi
  - apparition d'une otite moyenne aiguë
  - prescription d'un antibiotique systémique (autre que le médicament de l'étude)
  - effets indésirables : diarrhée ( $\geq 3$  selles aqueuses pendant 1 jour, ou bien 2 selles aqueuses 2 jours de suite), éruption cutanée, résistance au *S. pneumoniae* ou à l'*H. influenzae* (lors d'une visite de suivi après 12 à 18 jours)
- analyses en intention de traiter.

### Résultats

- résultats du principal critère de jugement : réduction statistiquement significative de la charge symptomatique dans le groupe intervention par rapport au groupe placebo ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à l'ampleur de l'effet entre un sous-groupe avec et un sous-groupe sans écoulement nasal coloré au début de l'étude ; l'ampleur de l'effet était plus importante dans un sous-groupe avec une culture positive d'agents pathogènes de l'écouvillon nasal prélevé en début d'étude (voir tableau) ; les symptômes ont disparu plus rapidement (score  $\leq 3$  à l'échelle PRSS) chez les patients du groupe intervention, en moyenne 2 jours plus tôt que chez les patients du groupe témoin (7 jours contre 9 jours ;  $p = 0,003$ )

**Tableau.** Score PRSS moyen dans une période de 10 jours dans le groupe ayant reçu l'amoxicilline + acide clavulanique et dans le groupe ayant reçu le placebo ; différence entre les deux groupes quant à la moyenne du score ; valeur p pour l'interaction entre l'ampleur de l'effet et l'écouvillon nasal positif ou négatif et pour l'interaction entre l'ampleur de l'effet et l'écoulement nasal coloré ou clair.

	Score PRSS moyen (avec IC à 95%)		Différence quant au score PRSS moyen (avec IC à 95%)	Valeur p pour l'interaction
	Amoxicilline et acide clavulanique	Placebo		
Groupe complet	9,04 (8,71 à 9,37) (n = 246)	10,6 (10,27 à 10,93) (n = 250)	-1,69 (-2,07 à -1,31)	

Résultat basé sur la présence de pathogènes sur l'écouvillon nasal au début de l'étude				
Sous-groupe avec écouvillon nasal positif	8,90 (8,5 à 9,3) (n = 173)	10,89 (10,50 à 11,27) (n = 182)	-1,95 (-2,4 à -1,51)	0,02
Sous-groupe avec écouvillon nasal négatif	9,38 (8,76 à 10,0) n = 73	9,85 (9,20 à 10,51) n = 65	-0,88 (-1,63 à -0,12)	
Résultat basé sur la couleur de l'écoulement nasal au début de l'étude				
Sous-groupe avec écoulement nasal coloré	9,30 (8,89 à 9,71) n = 166	10,66 (10,26 à 11,06) n = 167	1,62 (-2,09 à -1,16)	0,52
Sous-groupe avec écoulement nasal clair	8,49 (7,9 à 9,08) n = 80	10,50 (9,92 à 11,07) n = 83	-1,7 (-2,38 à -1,03)	

- résultats des critères de jugement secondaires :
  - moins d'échecs thérapeutiques avec l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique qu'avec le placebo : 76/254 (30%) contre 111/256 (43%) ; RR de 0,69 avec IC à 95% de 0,54 à 0,88 ; p = 0,003
  - moins de nécessité de prescrire un autre antibiotique dans le groupe intervention que dans le groupe placebo : 34/251 (14%) contre 66/256 (26%) ; RR de 0,52 avec IC à 95% de 0,36 à 0,76 ; p < 0,001
  - moins d'otites moyennes aiguës dans le groupe intervention que dans le groupe placebo : 0/251 contre 8/256 ; p = 0,007
  - plus de diarrhées dans le groupe intervention que dans le groupe témoin : 11,4% contre 4,7%) ; RR de 2,40 avec IC à 95% de 1,26 à 4,59 ; p = 0,005
  - pas de différence entre le groupe intervention et le groupe témoin en ce qui concerne l'apparition d'éruptions cutanées (0,8% contre 0,4%) et la présence de *S. pneumoniae* ou d'*H. influenzae* (13% contre 12%).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez les enfants atteints de sinusite aiguë, le traitement antibiotique n'a eu qu'un effet minime lorsqu'aucun pathogène bactérien n'était présent dans le nasopharynx au début du traitement, quelle que soit la couleur de l'écoulement nasal. Effectuer sans délai une recherche de bactéries spécifiques peut être une stratégie pour diminuer le recours aux antibiotiques dans cette affection.

### Financement de l'étude

Subvention du National Institute of Allergy and Infectious Diseases

### Conflits d'intérêt des auteurs

Un des auteurs a déclaré détenir des actions et travailler comme consultant pour la société Kaizen Bioscience ; un deuxième a déclaré détenir des brevets sur une formulation de suspension orale pédiatrique associant amoxicilline et clavulanate de potassium ainsi que sur la méthode d'utilisation, dont la licence a été accordée à Kaizen Bioscience ; un troisième a déclaré avoir travaillé comme consultant pour Merck Sharp and Dohme ; deux auteurs ont déclaré avoir reçu des subventions de Merck ; un sixième a déclaré avoir reçu des subventions de Merck et de GlaxoSmithKline ; les auteurs ne mentionnent pas d'autres conflits d'intérêt.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une étude en double aveugle contrôlée par placebo, qui a été correctement menée. Les auteurs ont calculé préalablement la taille de l'échantillon. Il fallait 344 enfants par groupe d'étude pour démontrer une interaction entre l'efficacité du traitement et deux variables prédéfinies (couleur de l'écoulement nasal et présence d'un agent pathogène). Les auteurs ont pris en compte une différence cliniquement pertinente de 1 point sur l'échelle PRSS, 11 mesures répétées par enfant, un écart-type de 2,85 pour l'échelle PRSS et un taux d'abandons de l'étude de 6%. Avec 510 patients inclus, cette étude n'avait finalement pas assez de puissance pour démontrer une interaction. En raison de la pandémie de covid-19, le recrutement ne s'est pas déroulé comme prévu. Néanmoins, cette étude reste de loin la plus importante jamais réalisée chez des enfants

dans ce domaine de recherche. Bien que le nombre de patients inclus, 510, soit inférieur au nombre préalablement déterminé, on a pu constater une interaction entre une culture positive au début de l'étude et l'effet des antibiotiques. Il se peut donc que les chercheurs aient été trop conservateurs dans l'analyse de la puissance. Le taux d'abandons de l'étude était en effet plus faible que prévu. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien décrits et correspondent aux critères du guide WOREL pour le diagnostic de la rhinosinusite aiguë (6). La randomisation a été correctement effectuée, de même que la mise en aveugle des parents, des médecins et du personnel de l'étude.

### **Évaluation des résultats**

La population était principalement composée de jeunes enfants présentant, au niveau des voies respiratoires supérieures, des symptômes persistants ou qui s'aggravaient, un groupe d'enfants pour lequel, en effet, les médecins généralistes se demandent souvent si les antibiotiques sont indiqués. Pour pouvoir participer à l'étude, l'enfant devait obtenir au moins un score de 9 sur 40 à l'échelle PRSS. Le niveau du fardeau des symptômes était donc assez bas si l'on songe que n'importe quel enfant souffrant d'un rhume banal peut facilement obtenir un score de 9. Contrairement aux recommandations actuelles (6), les chercheurs ont choisi comme antibiotique l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique de manière à inclure dans le spectre les principaux pathogènes respiratoires, même ceux qui produisent des pénicillinases.

Les enfants participant à l'étude avaient un score PRSS moyen de 24 à 25 sur 40 au début de l'étude. Tous les enfants ont vu leurs symptômes s'améliorer rapidement dans les dix jours qui ont suivi, mais l'amélioration était un peu plus rapide dans le groupe ayant reçu un traitement actif. Pour l'ensemble de la population étudiée, la différence dans la charge moyenne des symptômes sur 10 jours était de 2 points. Cette ampleur de l'effet n'a été observée que dans le sous-groupe chez qui le prélèvement était positif au début du traitement. Selon les auteurs, il s'agit d'un effet cliniquement pertinent. Ils donnent comme argument l'exemple d'un enfant qui obtient presque 2 points de moins pour ce qui est de son « irritabilité ». Personne ne niera le fait que les parents sont soulagés lorsque l'enfant est moins difficile. Cependant, comme le score de symptômes utilisé additionne tous les symptômes, on ne sait pas exactement lesquels sont améliorés, et cela varie sans doute d'un enfant à l'autre. D'un point de vue clinique, le choix des symptômes fait une différence : un point de moins pour ce qui est de l'écoulement nasal et de la toux pendant la journée revêt probablement une moindre importance que deux points de moins pour ce qui est du manque sommeil. Cette ambiguïté affaiblit l'argument des chercheurs en faveur d'une différence cliniquement pertinente. L'étude ne permet donc pas de répondre à la question de savoir si les antibiotiques ont un effet cliniquement pertinent chez les enfants atteints de sinusite aiguë. Il faut ajouter qu'aucun enfant n'a présenté de complication grave, ni dans le groupe intervention ni dans le groupe placebo. Seuls 8 enfants du groupe placebo ont développé une otite moyenne aiguë. Enfin, 50% des enfants du groupe placebo ne présentaient plus de symptômes au 9<sup>e</sup> jour.

Les analyses de sous-groupes apportent des informations intéressantes. Sans surprise, les antibiotiques ne sont actifs que si des bactéries sont en cause. Mais l'étude montre aussi que le tableau clinique ne permet pas d'en faire l'évaluation ; en effet, la présence d'un écoulement nasal coloré ne permet pas de prédire l'effet des antibiotiques. Par conséquent, si l'on veut savoir quels enfants peuvent tirer un petit avantage des antibiotiques, il faut effectuer une culture nasopharyngée à chaque fois. Nous pouvons nous demander dans quelle mesure c'est réalisable dans la pratique quotidienne.

### **Que disent les guides pour la pratique clinique ?**

En 2022, le guide de pratique clinique belge pour la rhinosinusite aiguë a été entièrement révisé par le groupe de travail pour le développement des guides de pratique clinique destinés à la première ligne (*Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn*, WOREL) (4).

Chez les enfants de moins de 9 ans, on pose un diagnostic de rhinosinusite aiguë clinique en présence d'au moins deux des symptômes suivants survenant de manière aiguë : obstruction/congestion nasale et/ou écoulement nasal coloré et/ou toux (jour et nuit) et lorsque les symptômes persistent pendant plus de 10 jours ou s'aggravent après 5 jours ou lorsque l'enfant est très malade dès le départ (point de bonne pratique (« *good practice point* », GPP). La prise d'antibiotiques pour traiter une rhinosinusite aiguë non grave chez l'enfant est fortement déconseillée (GRADE 1B). Dans un groupe limité d'enfants gravement malades ou qui ont de la fièvre pendant plus de 5 jours ou qui ont de nouveau de la fièvre après une amélioration initiale et chez les enfants présentant un risque accru d'évolution plus grave, les antibiotiques sont effectivement indiqués.

## Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée contre placebo, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, dans un grand groupe d'enfants chez qui un diagnostic clinique de rhinosinusite avait été posé, montre que le traitement antibiotique (amoxicilline + acide clavulanique) a un effet limité sur la gravité et l'évolution des symptômes uniquement chez les enfants dont la culture bactérienne a révélé la présence d'*H. influenzae*, de *S. pneumoniae*. ou de *M. catarrhalis*. L'effet des antibiotiques n'était pas influencé par la couleur de l'écoulement nasal. Compte tenu de l'effet cliniquement non pertinent et du fait que, dans la pratique, il n'est pas faisable d'effectuer une culture nasopharyngée chez chaque enfant souffrant de rhinosinusite, la recommandation reste en premier lieu l'attente sans antibiotiques chez les enfants présentant une rhinosinusite clinique.

**Références :** voir site web.