Minerva - Analyse - 18/05/2022

Aucune utilité des antibiotiques en cas d'infection des voies respiratoires inférieures chez l'enfant en médecine générale

Référence
Little P, Francis NA, Stuart B, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;398:1417-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01431-8

Analyse de
Julie Domen, huisarts, vakgroep Huisartsgeneeskunde UAntwerpen
Absence de conflits d'intérêts avec le sujet.

Question clinique

Par rapport au placebo, l'amoxicilline réduit-elle la durée des symptômes modérés chez les enfants présentant une infection des voies respiratoires inférieures non compliquée en médecine générale ?

Contexte

Il existe clairement une relation entre l'utilisation des antibiotiques en médecine générale et la résistance aux antibiotiques au niveau individuel (1,2) et à l'échelle de la société (3). Sachant que 80% des antibiotiques sont prescrits par les médecins généralistes, une réduction de l'utilisation des antibiotiques à ce niveau pourrait avoir un impact majeur sur la résistance aux antibiotiques (4). Minerva a déjà mentionné à plusieurs reprises que l'utilité des antibiotiques est limitée dans le traitement des infections respiratoires chez l'adulte (5-10). Étant donné que des antibiotiques sont prescrits chez au moins 40% des enfants atteints d'une infection des voies respiratoires inférieures (11), il est important d'étudier en profondeur l'effet des antibiotiques sur les symptômes de l'infection des voies respiratoires inférieures dans ce groupe également (12). En outre, on n'a pas encore suffisamment examiné dans quelle mesure le choix d'une prescription d'antibiotiques repose sur des facteurs cliniques tels que des bruits pulmonaires anormaux, la fièvre, des expectorations colorées, une détresse respiratoire et l'oppression que le patient signale (13).

Résumé

Population étudiée

- 432 enfants ayant entre 6 mois et 12 ans (âge médian : 3,2 ans (interquartile (IQR) 1,6 an à 5,7 ans)), 54% étant de sexe masculin, dans 56 cabinets de médecine générale en Angleterre, présentant une toux aiguë depuis moins de 21 jours, qui, selon le médecin, était due à une infection et s'accompagnait d'autres symptômes ou signes pouvant indiquer une infection des voies respiratoires inférieures (dyspnée, expectoration ou douleur)
- critères d'exclusion : étiologie non infectieuse (comme le rhume des foins ou une poussée d'asthme non infectieuse) ou quasi certainement virale (comme le croup) selon le médecin généraliste, patients immunodéprimés, utilisation d'antibiotiques dans les 30 derniers jours ; en outre, si le médecin généraliste pensait qu'une pneumonie était probable ou s'il jugeait que l'enfant était gravement malade, celui-ci était exclu.

Protocole d'étude

Étude randomisée, menée en double aveugle, contrôlée par placebo avec deux groupes parallèles :

- groupe intervention (n = 221) : administration d'amoxicilline par voie orale à raison de 50 mg/kg par jour en 3 doses pendant 7 jours

- groupe témoin (n = 211) : administration de placebo par voie orale en 3 doses pendant 7 jours.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : délai de résolution des symptômes perçus comme modérés ou plus sévères ; pour ce suivi, un journal validé a été utilisé pendant 28 jours
- critères de jugement secondaires :
    - gravité des symptômes (toux, crachats, troubles du sommeil, malaise général, fièvre et limitation des activités normales) cotée de 0 (pas de problème) à 6 (pire possible) pendant les 2 à 4 premiers jours
    - durée totale des symptômes, définie comme le délai entre l'apparition des symptômes et la diminution de la gravité à un score < 2
    - nouvelle consultation pour apparition ou aggravation de symptômes ou de complications
    - effets indésirables tels que diarrhée, éruption cutanée ou nausée
    - recours aux structures de soins
    - observance du traitement (nombre de doses prises)
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- pas de différence statistiquement significative :
    - quant à la durée médiane des symptômes perçus comme modérés ou plus sévères entre le groupe antibiotiques (médiane : 5 jours (IQR 4-11)) et le groupe placebo (médiane : 6 jours (IQR 4-15)) : HR de 1,13 avec IC à 95% de 0,90 à 1,42
    - dans les différents sous-groupes préspécifiés : patients présentant une anomalie à l'examen clinique du thorax, fièvre, patients notés par le médecin comme étant malades, expectoration ou râles et dyspnée
- différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la sévérité des symptômes 2 à 4 jours après la consultation : score de 1,8 (ET 1,0) dans le groupe antibiotiques contre 2,1 (ET 1,1) dans le groupe placebo ; différence moyenne de -0,28 point avec IC à 95% de -0,51 à -0,04 ; ce qui représente moins d'un enfant sur trois classant les symptômes comme un problème léger plutôt que comme un problème très léger
- pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la durée totale des symptômes, quant aux nouvelles consultations, quant aux événements indésirables et quant au recours aux structures de santé.

Conclusion des auteurs

L'amoxicilline est peu susceptible d'être cliniquement efficace dans les infections des voies respiratoires inférieures non compliquées chez les enfants, que ce soit de manière générale ou pour les principaux sous-groupes dans lesquels les antibiotiques sont couramment prescrits. Sauf en cas de suspicion de pneumonie, le médecin doit prévoir un filet de sécurité plutôt que de prescrire des antibiotiques dans la plupart des infections des voies respiratoires inférieures chez l'enfant.

Financement de l'étude

National Institute for Health Research.

Conflits d'intérêts des auteurs

Deux auteurs mentionnent un financement par des organisations gouvernementales (Southampton NIHR Biomedical Redaerch Centre, UE et le ZonMw néerlandais) dans le cadre de cette étude ; l'un d'entre eux fait également état de financements par des fabricants de produits pharmaceutiques (Abbott, Becton Dickinson, bioMérieux, et Janssen Pharmaceuticals) en dehors de l'étude ; les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Les chercheurs ont effectué une randomisation par blocs générée par ordinateur avec préservation du secret de l'attribution (***concealment of allocation***). Les caractéristiques de base étaient réparties de manière égale entre les deux groupes. Dans cette étude, l'effet des antibiotiques n'a donc pas pu être influencé par des facteurs de confusion connus tels que « la durée des symptômes ». Le choix du traitement par amoxicilline, la dose quotidienne et la durée du traitement ont été rapportés de manière transparente. L'attribution du traitement s'est faite en aveugle tant pour les patients que pour les investigateurs. Un journal validé (14) a été utilisé pour évaluer le critère de jugement principal. Le choix des critères de jugement secondaires a également fait l'objet d'une argumentation très détaillée.

Compte tenu du risque de résistance aux antibiotiques, les chercheurs ont jugé qu'une différence de durée des symptômes de 3 jours en faveur des antibiotiques était cliniquement pertinente. Chaque sous-groupe prédéfini avait une puissance suffisante pour démontrer une amélioration de 3 jours de la durée des symptômes modérés. Cependant, la puissance n'était pas suffisante pour également examiner les effets plus limités dans les sous-groupes qui pourraient bénéficier davantage des antibiotiques.

La proportion de sorties de l'étude était d'environ 25%, et elles étaient réparties également entre les deux groupes. On ne connaît pas la raison des sorties d'étude. Les données manquantes ont été imputées dans une analyse en intention de traiter pour tenir compte d'un éventuel **biais de migration**. On n'a toutefois pas pu montrer de différence avec les résultats d'une analyse per protocole, qui a été utilisée comme analyse de sensibilité.

Évaluation des résultats de l'étude

Cette étude ne montre aucun avantage cliniquement pertinent de la prescription d'antibiotiques aux enfants atteints d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures. Les chercheurs notent que la population étudiée avait une présentation clinique légèrement plus sévère que dans les cohortes d'observation plus importantes (15). L'effet limité des antibiotiques sur la sévérité des symptômes 2 à 4 jours après la consultation peut donc encore être une surestimation. Il n'y avait aucune différence dans les effets indésirables entre le groupe antibiotiques et le groupe placebo, mais l'étude n'était pas suffisamment puissante pour démontrer cette différence. De plus, l'observance du traitement n'a pu être déterminée que pour la moitié des enfants. Dans ce groupe, 82% ont pris au moins 11 doses d'antibiotiques pendant les jours 1 à 5.

Quelques années auparavant, le même groupe de recherche avait mené une étude similaire, plus vaste, chez les adultes (6). De même que dans l'étude discutée ici, l'amoxicilline n'avait eu aucun effet sur la durée des symptômes modérés. Contrairement à cette étude menée chez les enfants, aucun effet sur la sévérité des symptômes 2 à 4 jours après la consultation n'avait été constaté. En revanche, il y avait une différence statistiquement significative dans la proportion de symptômes nouveaux ou s'aggravant chez les adultes. Cependant, le nombre de sujets à traiter (*Number Needed to Treat*, NNT) était de 30, tandis que le nombre nécessaire pour nuire (NNN) pour les événements indésirables (nausées, éruption allergique, diarrhée) était de 21.

Les résultats sont également conformes à une synthèse méthodique avec méta-analyse Cochrane de 2014 examinant l'effet des antibiotiques dans la bronchite aiguë (16). 17 études randomisées contrôlées avaient été incluses, totalisant 3936 patients atteints d'une infection des voies respiratoires inférieures sans suspicion de pneumonie. Une seule étude avait également inclus environ 100 enfants âgés de 12 ans ou moins (17). Aucune différence entre l'utilisation et la non-utilisation d'antibiotiques quant à la durée et la gravité des symptômes n'avait pu être montrée.

Enfin, tout comme dans une étude menée chez des adultes (8), l'étude analysée ici n'a pas non plus permis de montrer une différence dans les sous-groupes censés bénéficier le plus de l'utilisation d'antibiotiques.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Selon le guide des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire (BAPCOC), les antibiotiques ne sont pas indiqués dans la bronchite aiguë chez un enfant auparavant en bonne santé (GRADE 1B) (18). Les antibiotiques sont indiqués lorsqu'une pneumonie bactérienne est fortement suspectée sur la base

des 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 céphalées) (GRADE 1C).

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée menée en double aveugle, contre placebo, de bonne qualité méthodologique, montre que chez les enfants atteints d'infection des voies respiratoires inférieures non compliquée, l'amoxicilline à raison de 50 mg/kg par jour en trois doses pendant 7 jours ne réduit pas la durée des symptômes modérés. Il n'y avait pas non plus de gain cliniquement pertinent en termes de gravité des symptômes. L'étude n'avait pas assez de puissance pour déterminer une différence dans les effets indésirables.

Références

1. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Coenen S, et al. Impact of amoxicillin therapy on resistance selection in patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled study. J Antimicrob Chemother 2016;71:3258-67. DOI: 10.1093/jac/dkw234
2. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007;369:482-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60235-9
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005;365: 579-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0
4. Bruyndonckx R, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Consumption of antibiotics in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. J Antimicrob Chemother 2021;76:ii7-ii13. DOI: 10.1093/jac/dkab172
5. Adriaenssens N. Pas d'amoxicilline en cas d'infection non compliquée des VRI chez les personnes âgées. Minerva Analyse 28/06/2013.
6. Little P, Stuart B, Moore M, et al; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2013;13:123-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70300-6
7. Adriaenssens N. Utilité de l'amoxicilline en cas d'infection non compliquée des voies respiratoires inférieures chez des patients à risque ? Minerva Analyse 15/10/2014.
8. Moore M, Stuart B, Coenen S, et al; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower respiratory tract infection in primary care: subgroup analysis of potential high-risk groups. Br J Gen Pract 2014;64:e75-80. DOI: 10.3399/bjgp14X677121
9. Adriaenssens N. Prescription différée d'antibiotiques en cas d'infection des voies respiratoires inférieures : plus d'hospitalisations ? Minerva Analyse 15/07/2018.
10. Little P, Stuart B, Smith S, et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study. BMJ 2017;357:j2148. DOI: 10.1136/bmj.j2148
11. Redmond NM, Turnbull S, Stuart B, et al. Impact of antibiotics for children presenting to general practice with cough on adverse outcomes: secondary analysis from a multicentre prospective cohort study. Br J Gen Pract 2018;68:e682-93. DOI: 10.3399/bjgp18X698873
12. Little P, Francis NA, Stuart B, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;398:1417-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01431-8
13. O'Brien K, Bellis TW, Kelson M, et al. Clinical predictors of antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: an observational study. Br J Gen Pract 2015;65:e585–92. DOI: 10.3399/bjgp15X686497
14. Watson L, Little P, Moore M, et al. Validation study of a diary for use in acute lower respiratory tract infection. Fam Pract 2001 Oct;18(5):553-4. DOI: 10.1093/fampra/18.5.553
15. Hay AD, Redmond NM, Turnbull S, et al. Development and internal validation of a clinical rule to improve antibiotic use in children presenting to primary care with acute respiratory tract infection and cough: a prognostic cohort study. Lancet Respir Med 2016;4:902–10. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30223-5

16. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4
17. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. JAMA 2005;293:3029-35. DOI: 10.1001/jama.293.24.3029
18. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez les enfants. BAPCOC, guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire, 2021.