Folia Pharmacotherapeutica octobre 2018

# Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections (aiguës) des voies respiratoires. Les messages généraux des précédents articles de Folia à ce sujet (toujours dans les numéros d'octobre) restent d'application. Cette année, nous nous penchons sur la durée d'un traitement antibiotique, sur l'importance d'un usage restrictif des quinolones, et sur les publications récentes concernant la place des antibiotiques en première ligne dans (1) le mal de gorge aigu, (2) les exacerbations aiguës de BPCO, (3) l'otite moyenne aiguë chez l'enfant, et (4) la pneumonie communautaire chez l'enfant.

## Durée d'un traitement antibiotique

L'usage rationnel des antibiotiques implique également le respect de la durée de traitement telle que recommandée dans les directives. Mais il faut être conscient que la durée optimale d'un traitement antibiotique n'est pas toujours connue [voir les Folia d'octobre 2017]. On constate qu'aux Etats-Unis par exemple, dans le cas de la sinusite aiguë chez l'adulte, la durée de traitement antibiotique prescrite est souvent trop longue par rapport à ce que recommandent les directives.[1]

Dans cette étude américaine[2] les pénicillines représentaient 54% des prescriptions pour sinusite aiguë en 2016: dans 90% des cas, un traitement d'une durée de 10 jours était prescrit, et dans 3% des cas, un traitement de 14 jours (par rapport à la durée de traitement recommandée de 5 à 7 jours).
Les recommandations belges concernant le traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012], recommandent comme premier choix, en cas de sinusite aiguë nécessitant un antibiotique (altération sévère de l'état général s'accompagnant de fortes douleurs et de fièvre), de l'amoxicilline pendant 5 à 7 jours.

## Les quinolones

- Les conditions de remboursement des quinolones ont été récemment modifiées. Les infections des voies respiratoires ne font pas partie des indications remboursées, sauf s'il s'agit d'une situation exceptionnelle et urgente.
- Concernant les quinolones, l'attention a récemment été attirée sur le risque d'hypoglycémie, et des anomalies de l'aorte ont été signalées.

- Un usage plus rationnel des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires constitue l'un des piliers de la prise en charge de la problématique de la résistance [voir Folia d'octobre 2016 et d'octobre 2017]. En tenant compte des données sur la consommation actuelle d'antibiotiques en Belgique, ceci implique non seulement une réduction de l'usage des antibiotiques en général, mais aussi des quinolones et de l'association "amoxicilline + acide clavulanique". C'est dans ce cadre que les conditions de remboursement des quinolones en Belgique ont été modifiées à compter du 1er mai 2018 ; les infections des voies respiratoires ne faisant pas partie des indications remboursées, sauf s'il s'agit d'une situation exceptionnelle et urgente [voir les Folia de juin 2018 et le site Web de l'INAMI]. Selon la BAPCOC, en cas d'infections des voies respiratoires (pneumonie, rhinosinusite, exacerbations de BPCO), seule la moxifloxacine, parmi les quinolones, a une place en pratique ambulatoire, et ce seulement dans les rares cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012 et Répertoire 11.1.5.].
- Les quinolones peuvent provoquer des effets indésirables potentiellement graves (notamment des troubles tendineux, une neuropathie périphérique, des effets indésirables psychiques). La *Food and Drug Administration* américaine a récemment décidé que les RCP des quinolones devaient également

davantage souligner le risque d'hypoglycémie, allant parfois jusqu'à un coma.[2]

Des cas d'hypoglycémie, mais aussi d'hyperglycémie, ont en effet été décrits, quoique très rarement, avec les différentes quinolones, aussi bien chez les diabétiques que chez les non diabétiques (incidence estimée de 0,1% à moins de 0,01%). Les cas d'hypoglycémie ont surtout été décrits chez des patients âgés, des diabétiques traités par hypoglycémiants et des patients dont la fonction rénale était réduite.

Une association entre les quinolones et des anomalies de l'aorte (anévrisme et dissection) a également été suggérée récemment, mais davantage de données sont nécessaires pour confirmer un lien de causalité.[3]

Suite à des signaux provenant d'études observationnelles de faible qualité, une étude de cohorte suédoise a été lancée. L'incidence d'anévrisme/dissection aortique dans les 60 jours après l'instauration d'une quinolone a été comparée à l'incidence observée avec l'amoxicilline. L'incidence s'avérait plus élevée avec les quinolones qu'avec l'amoxicilline (risque relatif de 1,66; IC à 95% 1,12 à 2,46). D'après l'étude, par million d'épisodes de traitement, 82 cas supplémentaires d'anévrisme ou de dissection apparaîtraient dans les 60 jours après l'instauration d'une quinolone, en comparaison avec l'amoxicilline. Bien que l'effet des quinolones sur la paroi aortique soit assez plausible d'un point de vue biologique (effets négatifs sur le collagène), davantage de données sont nécessaires pour prouver un lien de causalité entre les quinolones et ces anomalies aortiques.

## Antibiotiques en cas de mal de gorge aigu

Tant le "Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu" belge (2017) que la recommandation récente du *National Institute for Health and Care Excellence* à ce sujet (2017, NICE, Royaume-Uni) soulignent que les antibiotiques n'ont qu'une place limitée dans le mal de gorge aigu.

Les antibiotiques ne sont que rarement indiqués dans le mal de gorge aigu (pharyngite et amygdalite), le bénéfice attendu étant très limité [Bapcoc, 2012]. C'est également ce que concluent deux directives récentes de première ligne, concernant le mal de gorge aigu: (1) le "Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu" belge de 2017[4] (à la demande du "groupe de travail pour le développement des recommandations de première ligne" de EBMPracticeNet; il s'agit d'une mise à jour de la directive de Domus Medica de 1999), et (2) une recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) de 2018.[5] Nous abordons ici quelques messages clés issus du "Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu".[4]

- La démarche à suivre en cas de mal de gorge aigu consiste en premier lieu à identifier les patients gravement malades (fièvre ≥ 38,5 °C et malaise; attention aux symptômes d'alarme tels que stridor et graves troubles de la déglutition qui imposent un renvoi immédiat!) et les patients présentant un risque de complications sévères.

- Les **symptômes d'alarme** qui nécessitent un renvoi immédiat sont: mal de gorge associé à un stridor sévère et/ou insuffisance respiratoire et/ou de graves troubles de la déglutition (incapacité à déglutir) (ce qui peut indiquer un abcès péri-amygdalien ou une épiglottite).
- Les **patients à risque de complications sévères**, chez qui une antibiothérapie est initiée par mesure de précaution (voir plus loin), sont les suivants : patients ayant un cancer (sous chimiothérapie ou radiothérapie), ayant des antécédents de douleurs rhumatismales aiguës, présentant une immunité affaiblie (en raison d'une maladie ou d'un médicament), ayant récemment subi une chirurgie de remplacement ou souffrant d'une valvulopathie cardiaque avec risque d'endocardite. Sont également considérés comme patients à risque, les patients face à une épidémie à streptocoques β-hémolytiques du groupe A dans une communauté fermée.

Il est moins important de chercher à faire la distinction entre un mal de gorge aigu viral ou bactérien, ou de chercher à identifier le pathogène responsable: chez tout au plus 20% des patients atteints d'un

mal de gorge aigu, il s'agit d'une infection streptococcique. Même dans ce cas-là, on observe une guérison spontanée dans les 7 jours chez la plupart des patients, et le bénéfice attendu des antibiotiques est très limité. Il convient d'être attentif aux attentes et aux préoccupations du patient individuel, en l'informant correctement sur l'approche choisie.

- En l'absence de graves symptômes généraux et en l'absence de facteurs de risque de complications sévères, la prescription d'antibiotiques n'a pas de sens. Chez les patients gravement malades sans symptômes d'alarme et les patients à risque de complications sévères, le médecin traitant peut envisager la prescription d'un antibiotique, sans oublier, ici aussi, de tenir compte du bénéfice limité, des effets indésirables potentiels, du risque accru de résistance et du coût. Lorsque des antibiotiques sont indiqués, il est préférable de les initier dans les deux jours qui suivent le début des symptômes. Chez les patients chez qui un antibiotique n'est pas clairement indiqué, mais qui s'inquiètent d'une évolution éventuellement sévère, une "prescription différée" peut être une option [voir Folia d'octobre 2014 et d'octobre 2016]. Les auteurs du "Guide de pratique clinique sur le mal de gorge" mettent toutefois en doute l'utilité d'une prescription différée lorsqu'il n'est pas clair depuis quand les symptômes de mal de gorge sont présents, étant donné que dans ces cas-là, l'antibiotique ne peut pas être initié à temps pour obtenir encore un effet.

- Les antibiotiques n'ont qu'un effet limité sur les symptômes: 5 patients doivent être traités par antibiotique pour obtenir, au jour 3, la disparition des symptômes de mal de gorge chez 1 patient supplémentaire (*Number Needed to Treat* ou NNT= 5). Les antibiotiques, lorsqu'ils sont initiés dans les deux jours qui suivent le début des symptômes, raccourcissent l'évolution d'un à deux jours.
- L'effet en termes de prévention des complications purulentes telles qu'un abcès péri-amygdalien ou une otite moyenne, est très limité. Le NNT pour prévenir grâce à un antibiotique un abcès supplémentaire chez un patient atteint d'un mal de gorge aigu, par rapport à une attitude expectative, est supérieur à 150. Le NNT pour prévenir un cas supplémentaire d'otite moyenne aiguë est encore plus élevé.
- Le risque de complications non suppurées (rhumatisme aigu, glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique) est très faible dans nos régions, et rien ne prouve qu'un traitement systématique par pénicilline soit susceptible de prévenir ces complications.

- Le choix et la posologie des antibiotiques reposent sur les recommandations de la BAPCOC, la pénicilline V (phénoxyméthylpénicilline) étant le premier choix [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012 et Répertoire 11.1.1.1.1.). La pénicilline V n'est pas disponible sous une forme appropriée aux jeunes enfants, et les modalités pratiques ne permettent pas la préparation magistrale d'un sirop [voir les Folia de juin 2016] ; un sirop à base de céfadroxil, une céphalosporine de première génération, constitue dans ce cas-là une bonne alternative.
- Lorsque les symptômes ne s'améliorent pas après 2 jours, et à plus forte raison lorsqu'ils s'aggravent (par ex. en cas de raideur de la nuque, de fièvre avec tremblements (> 39 °C), de sueurs nocturnes, de tuméfaction unilatérale du cou), une réévaluation est recommandée, même si des antibiotiques ont été prescrits.
- Autres traitements:

- Pour soulager les symptômes tels que fièvre, céphalées ou mal de gorge, on peut administrer du paracétamol, de préférence (voir Répertoire 8.2.1.), ou éventuellement de l'ibuprofène (voir Répertoire 9.1.) [voir aussi les Folia de mai 2018 concernant le paracétamol comme premier choix, et l'ibuprofène comme second choix, chez l'enfant présentant de la fièvre et des douleurs].
- Le bénéfice d'une cure de courte durée par des corticostéroïdes est mis en doute. Comme énoncé dans les Folia de mars 2018, l'utilisation d'une dose unique de corticostéroïdes par voie systémique pourrait avoir un effet symptomatique limité dans le mal de gorge aigu, mais une telle utilisation ne peut pas être encouragée: l'effet sur les symptômes est limité et on n'observe aucun effet sur des critères d'évaluation tels que l'absence au travail.
- L'effet analgésique auquel on peut s'attendre avec les comprimés à sucer contenant un AINS ou de la lidocaïne est limité. Il n'y a pas de preuves convaincantes en faveur d'un effet positif des comprimés à sucer ou des sprays contenant des antiseptiques locaux.

## Antibiotiques en cas d'exacerbations aiguës de BPCO

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) rappelle que chez les patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO, la prescription d'antibiotiques doit être conditionnée par une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Ceci rejoint les recommandations de la BAPCOC.

- Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) rappelle que, chez les patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO, la prescription d'antibiotiques doit être conditionnée par une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque.[6] Les exacerbations de BPCO ne sont certainement pas toutes causées par des bactéries, et chez les patients présentant des exacerbations peu sévères, le bénéfice des antibiotiques est limité et doit être évalué en fonction du risque d'effets indésirables (principalement diarrhée) et du développement de résistance. En revanche, chez les patients présentant des exacerbations sévères, les antibiotiques sont en principe indiqués.
- Ces recommandations du NICE rejoignent la recommandation de la BAPCOC de 2009 qui avait été abordée dans le numéro des Folia d'octobre 2010, proposant des éléments permettant de faire la distinction entre une exacerbation (très) sévère et une exacerbation non sévère, et s'intéressant à la place et au choix des antibiotiques.
- Depuis des années, le traitement en continu par un macrolide pour prévenir les exacerbations chez les patients atteints d'une BPCO sévère, suscite de l'intérêt. Un tel traitement n'est à envisager qu'exceptionnellement: des incertitudes subsistent quant à la posologie et la durée de traitement optimales, quant au groupe cible qui en bénéficierait le plus, des effets indésirables peuvent survenir, et le risque de développer une résistance bactérienne reste un sujet de préoccupation [voir les Folia de juin 2018].

## Antibiotiques en cas d'otite moyenne aiguë chez l'enfant

La recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) sur l'otite moyenne aiguë chez l'enfant, publiée en mars 2018, insiste sur la place très limitée des antibiotiques. Le traitement de la douleur et une attitude expectative (en étant attentif aux symptômes d'alarme) constituent, chez la plupart des enfants, l'option adéquate. Les antibiotiques ne sont indiqués que dans des situations spécifiques. Cette prise en charge est conforme aux recommandations de la BAPCOC.

- Une recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni), publiée en mars 2018, insiste sur la place très limitée des antibiotiques chez les enfants atteints d'une otite moyenne aiguë.[7] Elle rejoint en cela les recommandations de la BAPCOC concernant la prise en charge en première ligne de l'otite moyenne aiguë [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012].
- Chez la plupart des enfants, un traitement antipyrétique et analgésique suffisent [n.d.l.r. : le paracétamol étant le premier choix, voir les Folia de mai 2018], ainsi qu'une attitude expectative, en adoptant éventuellement la stratégie de la prescription différée. En présence de symptômes d'alarme (infection systémique sévère, signes de complications telles que mastoïdite ou méningite), un renvoi immédiat s'impose.
- Chez la plupart des enfants, l'otite moyenne aiguë évolue spontanément de manière favorable, et le bénéfice obtenu avec les antibiotiques en termes de réduction de la douleur ou de prévention des complications plutôt fréquentes (récidive de l'infection, perte auditive, perforation du tympan), est limité. Quant aux complications rares telles qu'une mastoïdite, une méningite et un abcès intracrânien, de très nombreux enfants doivent être traités pour prévenir, avec l'antibiotique, 1 cas supplémentaire.

- Concernant la perforation du tympan: 2 cas sur 100 enfants après administration d'antibiotiques contre 5 cas sur 100 enfants sans antibiotiques, ce qui revient à un NNT de 33.
- Concernant la mastoïdite: 1,8 cas sur 10.000 enfants après administration d'antibiotiques contre 3,8 cas sur 10.000 enfants sans antibiotiques, ce qui revient à un NNT de 4.831.

L'effet des antibiotiques s'exprime surtout en termes de soulagement de la douleur et de chute de la

fièvre chez les enfants âgés de moins de 2 ans présentant une otite bilatérale et chez les enfants présentant une otorrhée.
La recommandation du NICE définit toutefois quelques situations qui nécessitent l'administration immédiate d'antibiotiques, telles qu'un état général fort altéré ou un risque élevé de complications. La BAPCOC définit comme suit les circonstances imposant une antibiothérapie immédiate en première ligne (l'amoxicilline étant alors le premier choix):

- Enfants âgés de moins de 6 mois (dès que le diagnostic est posé).
- Enfants âgés de 6 mois à 2 ans dont l'état général est fort altéré ou en cas d'évolution non favorable (absence d'amélioration après 2 jours et diagnostic confirmé par examen clinique).
- Enfants âgés de plus de 2 ans en l'absence d'amélioration après 3 jours, en cas de récidive dans les 12 mois, ou en cas d'état général fort altéré.
- En présence de facteurs de risque (immunité affaiblie, syndrome de Down, fente palatine).
- En cas d'otorrhée persistante.

## Antibiotiques en cas de pneumonie communautaire chez l'enfant

Un article de *La Revue Prescrire* (juillet 2018) concernant la prise en charge en première ligne de la pneumonie communautaire chez l'enfant, rappelle qu'un traitement en ambulatoire est seulement indiqué chez les enfants ne présentant pas de risque accru de complications ni de signes de sévérité. Le choix de l'antibiotique en première ligne vise le pneumocoque, qui reste généralement sensible à l'amoxicilline. Cette prise en charge est conforme aux recommandations de la BAPCOC.

*La Revue Prescrire* (juillet 2018) [8] s'est penchée sur la prise en charge en première ligne de la pneumonie communautaire (PC) chez l'enfant. Le diagnostic de la PC chez l'enfant repose principalement sur le tableau clinique et doit être distingué de la bronchiolite du nourrisson et des bronchites aiguës des grands enfants [concernant la bronchiolite, voir les Folia d'octobre 2016; concernant la bronchite aiguë, voir les Folia d'octobre 2017]. En première ligne, il importe d'identifier les enfants atteints de PC qui présentent des signes de gravité ou un risque accru de complications (p. ex. affection sous-jacente grave, très jeune âge, apport hydrique insuffisant et vomissements, signes d'épuisement…) afin de les référer immédiatement. En l'absence de facteurs de risque ou de signes de gravité, l'enfant peut être traité en ambulatoire. Ceci rejoint les recommandations de la BAPCOC concernant la prise en charge en première ligne des infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012]. Le choix de l'antibiotique en première ligne vise le pneumocoque, la bactérie la plus fréquemment en cause dans les pneumonies communautaires de l'enfant d'origine bactérienne en Europe. La plupart des pneumocoques sont encore sensibles à l'amoxicilline, l'antibiotique de premier choix. Dans le contexte belge, la BAPCOC (2012) propose une posologie de 75 à 100 mg d'amoxicilline/kg par jour, en 3 à 4 doses pendant 5 à 7 jours.

## Sources spécifiques

**1** King LM, Sanchez GV et al. Less is more. Antibiotic therapy duration in US adults with sinusitis. JAMA Internal Medicine 2018;178:992-4

**2** Fluoroquinolone antibiotics: FDA requires labeling changes due to low blood sugar levels ans mental health side effect (10/07/18). Via https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm612979.htm

**3** Pasternak B, Inghammar M en Svanström. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ 2018;360:k678 (doi: 10.1136/bmj.k678), avec éditorial: Juurlink DN. Fluoroquinolones and the aorta. BMJ 2018;360:k988 (doi: 10.1136/bmj.k988)

**4** Odeurs P, Matthys J, De Meyere M et al. (à la demande du groupe de travail pour le développement des recommandations de première ligne). Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu. (version validée: mai 2017). Sur http://www.ebp-guidelines.be/home (date de publication: 09/10/2017) ou sur le site Web deDomus Medica (uniquement version NL).

**5** NICE. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG84 (January 2018). Via https://www.nice.org.uk/guidance/ng84 ; voir aussi BMJ 2018;360:k418 (doi:10.1136/bmj.k418) et BMJ 2018;360:k1366

(doi:10.1136/bmj.k1366)

**6** NICE. Antibiotics should be restricted for COPD. Via https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?utm_medium=email&utm_source=nicenewsletter&utm_campaign=antibioticsforcopd (communiqué du 9 juillet 2018). Voir aussi https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10115/consultation/html-content et BMJ 2018;362:k3016 (doi: 10.1136/bmj.k3016)

**7** NICE. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline (NG91, mars 2018). Via https://www.nice.org.uk/guidance/ng91. Voir aussi Drug and Therapeutics Bulletin 2018;56:63-7].

**8** Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié. La Revue Prescrire 2018;38:518-23

**Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

**Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

**Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.