

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2025

LU POUR VOUS

Un nouvel outil pour un usage plus rationnel des antibiotiques chez l'enfant. L'étude belge ARON

Trop souvent, les enfants vus en ambulatoire pour une infection aiguë se voient prescrire inutilement des antibiotiques. Un outil d'aide à la décision clinique, développé par des chercheurs belges, peut-il aider les médecins à déterminer si une antibiothérapie est nécessaire ou non ?

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Arrêts de commercialisation

- kétoprofène systémique (Rofenid®)
- mivacurium (Mivacron®)
- térazosine 2 mg (Terazosab®)

Un nouvel outil pour un usage plus rationnel des antibiotiques chez l'enfant. L'étude belge ARON

Trop souvent, les enfants vus en ambulatoire pour une infection aiguë se voient prescrire inutilement des antibiotiques. Il est dès lors crucial de poursuivre les efforts en vue d'un usage rationnel des antibiotiques. Une étude belge, financée par le KCE et publiée dans le *Lancet*, a évalué si un outil d'aide à la décision clinique est à même d'aider les médecins à déterminer si un antibiotique est nécessaire ou non.

Messages clés

- L'étude a été menée auprès de médecins généralistes et de pédiatres exerçant dans les soins ambulatoires en Belgique et a inclus des enfants âgés de 6 mois à 12 ans qui consultaient pour un épisode d'infection aiguë.
- Les investigateurs ont comparé les soins habituels (*groupe témoin*) à l'application d'un outil d'aide à la décision clinique (*groupe intervention*) fondé sur :
 - (1) un arbre décisionnel diagnostique validé pour exclure les infections sévères (intuition du médecin que « quelque chose ne tourne pas rond », essoufflement, fièvre > 40 °C),
 - (2) un dosage *point-of-care* ciblé de la CRP et
 - (3) des « filets de sécurité » (*safety-netting advice*).
- **Résultat : les prescriptions d'antibiotiques ont été moins nombreuses dans le groupe intervention, sans augmentation des risques.** Dans le groupe intervention, 16 % des enfants ont reçu une prescription pendant la consultation, contre 22 % dans le groupe témoin (réduction absolue du risque ajustée de 5,1%, *Number Needed to Treat* de 20, environ). L'application de l'outil d'aide à la décision clinique ne s'est pas traduite par un allongement de la durée de la maladie, ni par une augmentation du nombre d'examen complémentaires, de consultations ou de prescriptions d'antibiotiques pendant la période de suivi de 30 jours.
- Les auteurs ayant commenté l'article dans le *Lancet* ont souligné la grande robustesse de conception et d'exécution de l'étude, ainsi que son importance clinique. La possibilité et la réussite d'une implémentation à grande échelle de l'outil d'aide à la décision clinique dépend entre autres de son rapport coût-efficacité mais aussi de l'intuition clinique du médecin et de l'accès à des dosages rapides de la CRP.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- **L'antibiorésistance constitue un problème de santé mondial**, responsable chaque année de millions/centaines de milliers de décès.

En 2019, il a été estimé qu'environ 5 millions de décès (604 000 dans les pays à revenu élevé) étaient associés à l'antibiorésistance, dont environ 1,3 million (141 000 dans les pays à revenu élevé) étaient directement attribuables à l'antibiorésistance (cf. Folia de novembre 2022). En d'autres termes, environ 5 millions de décès résultent d'infections qui ne se seraient pas manifestées s'il n'y avait pas eu de germe résistant (par exemple, les infections nosocomiales) et 1,3 million de décès qui ne se seraient pas manifestés si le germe résistant avait été un germe non résistant.

- Le lien entre l'**usage d'antibiotiques** et l'antibiorésistance est clairement établi. Et trop souvent, **les enfants vus en ambulatoire pour une infection aiguë** se voient prescrire inutilement des antibiotiques. Il est dès lors crucial de poursuivre les efforts en vue d'un usage rationnel des antibiotiques.
- Les médecins généralistes invoquent souvent l'**incertitude du diagnostic** pour justifier la prescription d'antibiotiques. Une revue Cochrane (2022)¹ a révélé que les dosages *point-of-care* de la CRP pourraient aider les médecins à prescrire moins d'antibiotiques chez les patients atteints d'infections aiguës des voies respiratoires. Les auteurs de la revue Cochrane soulignaient la nécessité de réaliser des études supplémentaires chez les enfants et de mener des recherches en vue de valider les valeurs seuils de la CRP. Les investigateurs de l'étude belge ARON ont évalué si un **outil d'aide à la décision clinique** pouvait **aider** les médecins avec une pratique ambulatoire à décider s'il faut prescrire ou non des antibiotiques chez les enfants atteints d'une infection aiguë. L'outil d'aide à la décision clinique reprenait un arbre décisionnel validé pour l'exclusion d'une infection sévère, un dosage *point-of-care* ciblé de la CRP et des « filets de sécurité ». ² L'étude était financée par le KCE.

Conception de l'étude

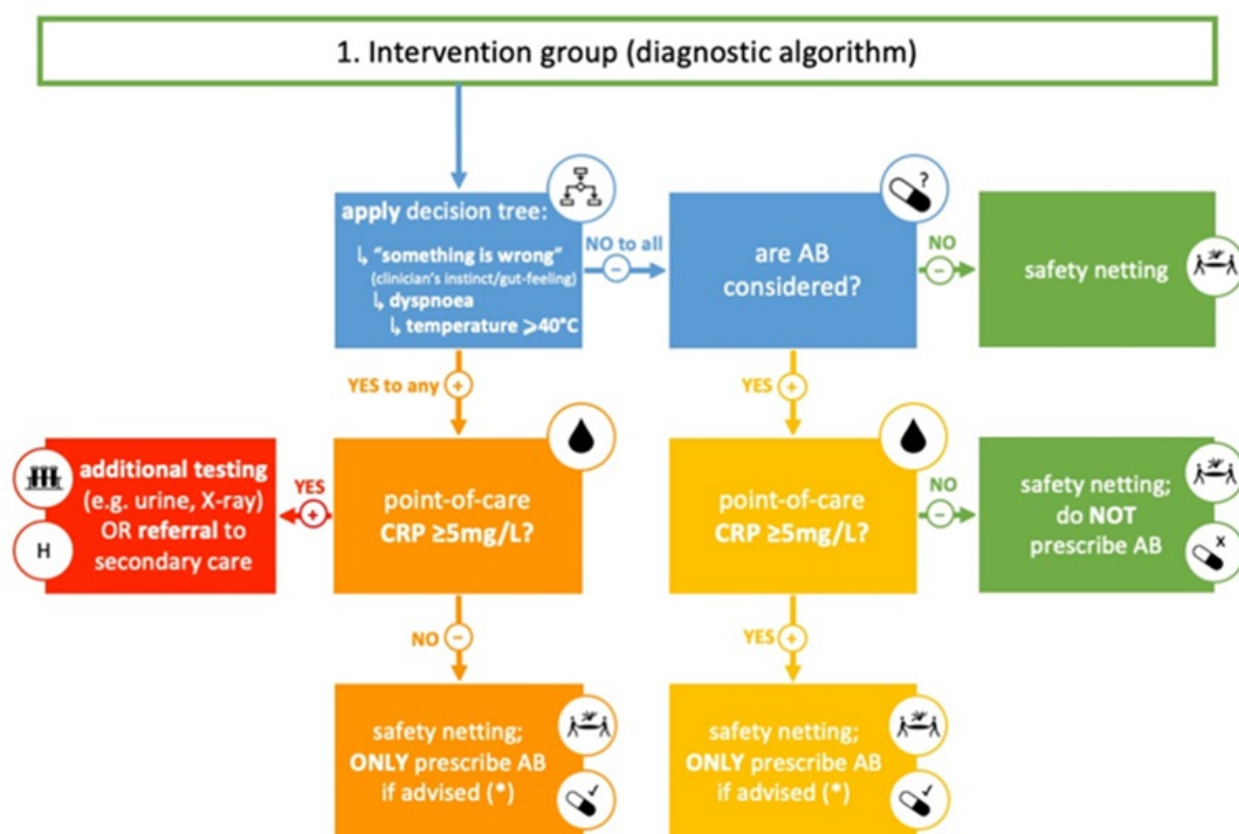
- Étude contrôlée randomisée par grappes, pragmatique et multicentrique (période 2021-2023), auprès de médecins généralistes et de pédiatres exerçant dans les pratiques ambulatoires en Belgique. Les participants à l'étude étaient des enfants âgés de 6 mois à 12 ans qui consultaient pour un épisode d'infection aiguë (c.-à-d. ≤ 10 jours).
- 171 cabinets ont été randomisés soit vers l'utilisation de l'**outil d'aide à la décision clinique** (82 cabinets, avec **2 988 enfants** : le *groupe intervention*), soit vers les **soins habituels** (89 cabinets, avec **3 762 enfants** : le *groupe témoin*). Avant le début de l'étude, les

médecins des deux groupes ont bénéficié d'une formation aux recommandations en vigueur pour la prescription rationnelle d'antibiotiques chez les enfants en pratique ambulatoire (guide BAPCOC, version d'application au moment de l'étude datant de novembre 2019, et réunion de consensus de l'INAMI de 2016 sur l'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant).

- L'**outil d'aide à la décision clinique** utilisé dans le groupe intervention se composait des éléments suivants :
 - Un *arbre décisionnel diagnostique validé* pour exclure les infections sévères nécessitant une hospitalisation : intuition du médecin que « quelque chose ne tourne pas rond », essoufflement, fièvre > 40 °C.
 - Un *dosage point-of-care ciblé de la CRP*: dosage de la CRP sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt (résultat dans les 4 minutes), avec une valeur seuil de 5 mg/L.
 - Des « filets de sécurité » (*safety-netting advice*) : une information écrite permettant aux parents d'évaluer quand reconsulter en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation de la maladie.

La **Figure 1** illustre l'algorithme diagnostique de l'outil d'aide à la décision clinique. Chaque intervention débute par le recours aux questions de l'arbre décisionnel. Selon ses réponses, le médecin est dirigé vers une autre question ou action. Si le médecin décide de prescrire des antibiotiques, cette prescription doit suivre les recommandations en vigueur. La figure (en anglais) est reprise du site web arontrial.be, avec l'aimable autorisation du premier auteur de la publication dans le *Lancet*.

Figure 1. Algorithme diagnostique de l'outil d'aide à la décision clinique [(*) : guide BAPCOC et réunion de consensus de l'INAMI sur l'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en pratique ambulatoire]



- **Critère d'évaluation primaire** (analyse de supériorité) : nombre d'enfants recevant une prescription d'antibiotiques (tant pour une antibiothérapie immédiate qu'une prescription différée) pendant la consultation de référence (= jour 0, avec suivi de 30 jours).
- **Critères d'évaluation co-primaires** (analyse de non-infériorité) : nombre de jours jusqu'au rétablissement complet ; nombre d'enfants soumis à des examens complémentaires (p. ex. radio du thorax, analyse de sang ou d'urine) pendant la consultation de référence et/ou le suivi ; nombre de nouvelles consultations pendant le suivi ; nombre d'enfants ayant reçu une prescription d'antibiotiques pendant le suivi.
- **Critères d'évaluation exploratoires** (puissance statistique insuffisante pour tester ces critères) : nombre d'orientations vers l'hôpital ou d'hospitalisations et décès, entre autres.

Résultats en bref

- 92 % des enfants ont été inclus par un médecin généraliste.
- L'âge médian des enfants était de **3,8 ans** [6m-1a : 29 % ; 2-6a : 45 % ; 7-12a : 26 %]. 51 % étaient des garçons.
- Les médecins du groupe intervention ont déclaré s'être tenus à l'outil d'aide à la décision clinique pour 95 % des enfants.
- **Critère d'évaluation primaire : les prescriptions d'antibiotiques ont été moins nombreuses dans le groupe intervention** que dans le groupe témoin durant la consultation de référence : 16 % contre 22 % respectivement, soit une réduction absolue du risque ajustée de 5,1%, avec un *Number Needed to Treat* de 20 environ ; *odds-ratio* ajusté de 0,72. Les résultats étaient statistiquement significatifs.

- *Odds-ratio* ajusté de **0,72** (IC à 95 % de 0,55 à 0,94). Réduction absolue du risque ajustée de **5,1%** (IC à 95 % de 1,0 à 8,5).
- NB : 75 % des prescriptions concernaient l'amoxicilline, sans grande différence entre les groupes.

- **Critères d'évaluation co-primaires** : l'application de l'outil d'aide à la décision clinique **ne s'est pas** traduite par un allongement de la durée de la maladie, ni par une augmentation du nombre d'examen complémentaires, de consultations ou de prescriptions d'antibiotiques pendant la période de suivi.

Groupe intervention contre groupe témoin :

- nombre moyen de jours jusqu'au rétablissement complet : 4,6 contre 4,7 (non inférieur) ;
- nombre d'enfants soumis à des examens complémentaires pendant la consultation de référence et/ou le suivi : 11 % contre 14 % (non inférieur) ;
- nombre de nouvelles consultations pendant le suivi : 26 % contre 26 % (non inférieur) ;
- nombre d'enfants ayant reçu une prescription d'antibiotiques pendant le suivi : 10 % contre 11 % (non inférieur).

- **Critères d'évaluation exploratoires** : il n'y a pas eu de différences entre les groupes en ce qui concerne les orientations vers l'hôpital ou la réalisation d'examen complémentaires pendant la période de suivi, ni en ce qui concerne les hospitalisations au moment de la consultation de référence. Aucun enfant n'est décédé pendant l'étude.
- Un **événement indésirable** a été signalé chez 102 enfants ; 90 d'entre eux ont dû être hospitalisés (événement « grave ») : 30 (1 % dans le groupe intervention et 60 (2 %) dans le groupe témoin. Les médecins traitants n'ont pas établi de lien de causalité entre les procédures de l'étude et les événements.

Limites de l'étude

- Seuls les cabinets prêts à suivre une formation préalable ont participé à l'étude. Cela peut avoir influencé les pratiques de prescription à la fois dans le groupe témoin et dans le groupe intervention. La participation s'étant faite sur base volontaire, ceci a peut-être entraîné une surreprésentation des médecins les plus motivés dans l'étude.
- Un biais de sélection dans le recrutement des enfants ne peut être exclu.

Quelques commentaires

- Cette étude menée auprès de médecins généralistes et pédiatres exerçant dans des pratiques ambulatoires belges démontre que l'outil d'aide à la décision clinique **a entraîné une réduction des prescriptions d'antibiotiques chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans atteints d'une infection aiguë** : réduction absolue du risque ajustée de 5,1%, *Number Needed to Treat* de 20, environ. Le constat selon lequel les médecins ont appliqué l'outil d'aide à la décision clinique chez 95 % des enfants soutient sa faisabilité et son acceptabilité en pratique quotidienne. L'étude se base toutefois sur des pratiques de médecins motivés qui suivent les recommandations de la BAPCOC, et on peut affirmer que les médecins du groupe témoin ont administré des « soins habituels optimaux ».
- Les auteurs ayant commenté l'étude dans le *Lancet*³ ont souligné la grande robustesse de conception et d'exécution de l'étude, ainsi que son importance clinique. D'après ces auteurs, la **plus grande force** de l'étude réside dans l'utilisation séquentielle de l'arbre décisionnel diagnostique, puis d'un dosage *point-of-care* de la CRP en cas de score positif dans l'algorithme décisionnel. De ce fait, les médecins prescrivent possiblement moins d'antibiotiques « par simple sécurité », ce qui pourrait expliquer la réduction des prescriptions.³
- La possibilité et la réussite d'une **implémentation** à grande échelle de l'outil d'aide à la décision clinique dépend entre autres de son rapport coût-efficacité (ceci fera l'objet d'une publication ultérieure) mais aussi de l'intuition clinique du médecin et de l'accès à des dosages rapides de la CRP. De même, il convient de mener des études complémentaires pour évaluer l'efficacité clinique, l'innocuité et le rapport coût-bénéfice dans d'autres pays avant que l'outil d'aide à la décision clinique ne puisse y être mis en œuvre.²

Sources

- 1** Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, Fournaise A, Olsen O, Jørgensen KJ. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 10. Art. No.: CD010130. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub3.
- 2** Verbakel JY, Burvenich R, D'hulster E et al. A clinical decision tool including a decision tree, point-of-care testing of CRP, and safety-netting advice to guide antibiotic prescribing in acutely ill children in primary care in Belgium (ARON): a pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *The Lancet* 2025;406:1599-610 (doi:10.1016/S0140-6736(25)01239-5). Voir aussi sit Web KCE. Le protocole de l'étude a été publié dans *BMJ Open* (doi:10.1136/bmjopen-2021-058912).
- 3** Hay AD, Brown E. Comment. Reducing just-in-case primary care antibiotic prescribing in children. *The Lancet* 2025;406:1538-40 (doi:10.1016/S0140-6736(25)01336-4)

Nouveautés médicaments novembre 2025

Arrêts de commercialisation

- kétoprofène systémique (Rofenid®)
- mivacurium (Mivacron®)
- térazosine 2mg (Terazosab®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques). : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 mL/min/1,73m²).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 mL/min/1,73m²), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 30 octobre 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de décembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 21 novembre 2025.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

kétoprofène systémique (Rofenid®)

La forme orale de kétoprofène (Rofenid®) n'est plus commercialisée. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il avait pour indications dans son RCP le traitement de diverses affections ostéoarticulaires et le traitement de la douleur (maux de dents, dysménorrhée primaire et céphalées). Il n'existe plus de spécialités à base de kétoprofène systémique. Le kétoprofène par voie cutanée est encore disponible, mais il expose plus que les autres AINS locaux à des réactions allergiques et au risque de photosensibilité, voir 9.1.2.1. AINS à usage local. Des alternatives par voie systémique sont disponibles, voir 9.1.1.2. Dérivés arylpropioniques. Au vu des effets indésirables fréquents des AINS, une évaluation du rapport bénéfice/risque est importante pour chaque utilisation.

mivacurium (Mivacron®)

Le mivacurium (Mivacron®, solution injectable, usage hospitalier), ayant pour indication la relaxation musculaire dans le cadre d'une anesthésie, n'est plus commercialisé. Il n'existe plus de spécialités à base de mivacurium. D'autres curares sont disponibles comme alternatives, voir 18.1.3. Curares (paralysants neuromusculaires).

térazosine 2 mg (Terazosab®)

La térazosine 2 mg (Terazosab®) n'est plus commercialisée. La térazosine a pour indications dans son RCP le traitement de l'hypertension (seule ou en association) ainsi que le traitement en monothérapie des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate. La térazosine est encore disponible aux dosages de 5 et 10 mg. Afin d'éviter des hypotensions graves, il est conseillé de commencer avec un dosage de 1 mg, ce qui n'est plus possible avec les dosages disponibles en Belgique.

L'importation de la térazosine 2 mg en comprimés sécables est possible, voir Introduction 2.11.15.1. Les comprimés de 5 et 10 mg étant broyables, une préparation magistrale au dosage souhaité peut être envisagée comme alternative.

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine,

Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.