



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Mise au point

Durée courte d'antibiothérapie



Short-course antibiotic regimens: Up-to-date

A. Dinh^{a,*}, F. Bouchand^b, J. Salomon^a, L. Bernard^c^a Unité des maladies infectieuses, hôpitaux universitaires Paris-Île-de-France Ouest, CHU Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France^b Service de pharmacie, hôpitaux universitaires Paris-Île-de-France Ouest, CHU Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France^c Service de médecine interne et maladies infectieuses, université F.-Rabelais, CHRU Bretonneau, 2 bis, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 8 janvier 2016

Mots clés :

Antibiotiques

Durée de traitement

Résistances bactériennes

Bon usage

RÉSUMÉ

Les durées de traitement antibiotique ne reposent pas sur un rationnel scientifique fort. Pourtant à l'heure de l'émergence dramatique de résistance bactérienne, réduire la pression de sélection par la réduction de la durée d'exposition devrait être un enjeu majeur. En outre, la diminution des coûts et des effets indésirables associés renforce l'intérêt des traitements courts. Malheureusement, peu d'études de méthodologie satisfaisante sont disponibles dans la littérature. Nous présentons le rationnel et l'intérêt à un raccourcissement des durées de traitement antibiotique ainsi que les principales données disponibles concernant les infections fréquentes comme les infections urinaires, pulmonaires, ostéoarticulaires et intra-abdominales. Enfin, nous mettons en perspective les difficultés à évaluer les durées de traitement ainsi que les possibles solutions et méthodologies innovantes.

© 2015 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Antibiotic treatment durations are not well documented. Yet, dramatic emergence of multi-drug resistant organisms should lead to tend to decrease antibiotic selection pressure. Furthermore, it could lower health costs and reduce associated adverse events. Unfortunately, only few studies with rigorous methodology have been performed. We present the available data on frequent infections such as urinary tract infections, community acquired pneumonia, bone and joint infections and intra-abdominal infections. We underline the difficulties to perform such trials and discuss original options to a better evaluation of treatment duration.

© 2015 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Antimicrobial therapy

Treatment duration

Multi-drug resistant organism

Adapted use of antibiotics

1. Introduction

Un traitement court est un traitement de durée inférieure à la durée conventionnelle. Mais la plupart des durées de traitement antibiotique mentionnées dans les référentiels (recommandations, autorisation de mise sur le marché [AMM] et les manuels médicaux) ne reposent pas sur un rationnel scientifique solide. En outre, ils sont souvent mentionnés sous forme d'intervalles étendus pouvant aller du simple au double, par exemple 6 à 12 semaines pour

les infections ostéoarticulaires sur matériel orthopédique ou 7 à 14 jours pour les pyélonéphrites aiguës [1,2].

Or, limiter les durées de traitement antibiotique au minimum nécessaire devrait avoir plusieurs intérêts :

- réduire l'exposition aux antibiotiques dans la population et donc limiter l'émergence de résistance bactérienne ;
- diminuer le nombre d'effets indésirables liés aux traitements antibiotiques (i.e. infections à *Clostridium difficile*, tendinopathies aux fluoroquinolones, etc.) ;
- réduire les coûts associés aux traitements ;
- améliorer la compliance au traitement antibiotique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aurelien.dinh@aphp.fr (A. Dinh).

L'ensemble pourrait concourir à améliorer la satisfaction globale de prise en charge des patients. Pour toutes ces raisons, certains auteurs évoquent même la possibilité d'une plus grande efficacité des « traitements courts » [3]. Cependant, il existe peu d'essais cliniques sur ce sujet pourtant majeur.

Nous présentons dans cette revue les arguments en faveur de la réduction de la durée de traitement antibiotique ainsi que les principales données disponibles concernant les pathologies infectieuses les plus fréquentes, puis les difficultés inhérentes à cette problématique.

2. Principes généraux et rationnels à un traitement antibiotique court

2.1. Historique

La question de la durée de traitement est posée depuis plusieurs années. Une étude réalisée en Rhodésie, rapportée dans *Thorax* en 1970 s'était intéressée au traitement d'une journée des pneumonies bactériennes sans retrouver de différence avec un traitement plus long [4].

Il existe des indications démontrées à une durée de traitement antibiotique courte. Elles ont été rapidement appliquées aux infections peu graves comme les infections ORL : les angines peuvent être traitées 5 jours ou 3 jours par azithromycine [5–7]. De même, un traitement monodose est validé pour les infections sexuellement transmissibles (syphilis, infections à *Chlamydia* ou à gonocoque) et les infections urinaires basses. Enfin, les diarrhées infectieuses peuvent être traitées par prise unique de fluoroquinolone et les exacerbations de BPCO sont généralement traitées par 5 jours d'antibiotiques [8,9].

Les motivations pour valider des traitements courts dans ces indications reposent essentiellement sur l'absence de gravité de ces pathologies ainsi que les problèmes supposés ou avérés de compliance qui y sont associés.

2.2. Durée de traitement et émergence de résistance

L'émergence de résistance bactérienne dans une population est liée à la quantité d'antibiotiques prescrites. En effet, Goosens et al. [10] ont montré que la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline dans les pays européens était liée à la quantité de prescription de pénicilline. En outre, une étude réalisée par Guillemot et al. [11] mettait en évidence un portage plus important de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline chez les enfants qui avaient reçu un traitement par bêta-lactamine auparavant avec un *Odds-Ratio* à 3,9 (1,4–11,2). Ce portage était aussi plus important si le traitement était de durée supérieure à 5 jours et s'il existait un sous-dosage [11].

La Haute Autorité de santé (HAS) a émis des recommandations de bon usage des antibiotiques en avril 2008 spécifiant que l'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine et qu'une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable avec des résistances bactériennes augmentées et une toxicité accrue [12].

Au niveau microbiologique, plusieurs travaux montrent qu'en présence d'antibiotiques les bactéries développent rapidement des mécanismes de résistance [13–15].

L'émergence de résistance sous antibiothérapie concerne à la fois :

- les bactéries ciblées par le traitement antibiotique : cette résistance a peu d'impact et ne concerne qu'une seule espèce bactérienne ;

- les flores commensales (cutanée, ORL, digestive) [14,16] : cette résistance a des conséquences plus importantes car elle concerne plusieurs espèces bactériennes et fait appel à différents types de mécanismes. La modification des flores commensales débute dès 48 heures d'antibiothérapie. Il existe alors une possible dissémination de la résistance bactérienne, notamment via les déjections [15].

Les deux moyens permettant de réduire l'exposition antibiotique sont :

- réduire les indications et donc le nombre de prescriptions (i.e. la campagne : « les antibiotiques c'est pas automatique ! ») ;
- réduire la durée de prescription.

Par contre, il ne semble pas intéressant de réduire la dose qui entraînerait un moindre efficacité et une persistance de l'agent pathogène développant alors des résistances [11,17]. Le schéma le plus adapté pour lutter contre l'antibiorésistance est donc une durée courte et de fortes doses [17].

L'effet des volumes de consommation d'antibiotique sur la résistance bactérienne a été modélisé par Austin et al. [18]. Ils retrouvent une diminution des résistances associée à une diminution du nombre de doses définies journalières (DDJ). Cependant, pour une même quantité de DDJ économisées, la diminution du nombre d'indications à une antibiothérapie a plus d'impact sur la diminution des résistances que la réduction de la durée de traitement [18].

Ce phénomène est dû à l'émergence rapide de résistances bactériennes [13,14]. La démonstration clinique de l'intérêt de la réduction de la durée de traitement pour lutter contre l'antibiorésistance n'est pas formellement démontrée. En outre, il faudra distinguer les différentes pathologies, les différents micro-organismes responsables ainsi que les différentes molécules utilisées.

La réduction des indications et celle des durées d'antibiothérapie doivent être associées afin de lutter contre la surexposition globale. En outre, la réduction de la durée de traitement est probablement plus acceptable pour les patients et plus facile à mettre en pratique pour la communauté médicale.

Les prérequis habituels pour un traitement court sont ceux d'un traitement efficace : une infection ayant une imputabilité bactérienne forte, une sensibilité constante de la bactérie en cause à l'antibiothérapie testée en cas de traitement probabiliste, un diagnostic clinique ou paraclinique immédiat et un diagnostic clinique immédiat des formes compliquées, une bonne diffusion des antibiotiques testés aux sites infectés. En pratique, les techniques de diagnostic microbiologique rapide devraient aider à prescrire un traitement d'emblée efficace avec le spectre le plus étroit possible.

La problématique de la durée courte de traitement antibiotique est donc une balance bénéfique/risque entre le risque d'échec individuel versus le contrôle collectif de la résistance bactérienne et la réduction des effets indésirables et des coûts [19].

3. Revue des données disponibles

3.1. Infections urinaires

Historiquement, la durée de traitement des pyélonéphrites aiguës de 1950 jusqu'à 1970 était de 42 jours. Mais depuis, différentes études plaident pour un traitement court (Tableau 1) dont 2 essais randomisés en double insu qui ont comparé 7 jours à 14 jours sans retrouver de différence d'efficacité significative [20–22].

Tableau 1
Principales études de durée de traitement des pyélonéphrites aiguës.

Auteurs, année [réf]	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie/Indication	Traitement(s)	Résultats
Kyriakidou et al., 2008 [20]	Méta-analyse de 73 études dont 4 essais randomisés	282 patientes	Pyélonéphrite aiguë	Fluoroquinolones ou bêta-lactamines ± aminosides	Différence non significative Efficacité si durée > 14 jours vs < 14 jours Guérison clinique : IC 95 % : 0,59–2,70 Guérison microbiologique : IC 95 % : 0,13–4,95 Rechute : IC 95 % : 0,08–5,39
Talan et al., 2000 [21]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu	255 patientes	Pyélonéphrite aiguë	7 jours de CFX vs 14 jours de TMP/SFX	Non-infériorité démontrée CFX vs TMP/SFX Guérison clinique : 96 % vs 83 % ; $p = 0,002$ Guérison microbiologique : 99 % vs 89 % ; $p = 0,004$
Sandberg et al., 2012 [22]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu	248 patientes	Pyélonéphrite aiguë	CFX 7 jours vs 14 jours	Non-infériorité démontrée Guérison clinique : 97 % vs 96 % IC 90 % : 6,5 à 4,8 ; $p = 0,004$

CFX : ciprofloxacine ; TMP/SFX : triméthoprim/sulfaméthoxazole ; IC : intervalle de confiance.

Tableau 2
Principales études de durée de traitement incluant des infections urinaires masculines.

Auteurs, année [réf]	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie/Indication	Traitement(s)	Résultats
Peterson et al., 2008 [23]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu	1093 patients (hommes et femmes)	Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites	LFX per os (750 mg 1×/j) pendant 5 jours vs CFX (400 ou 500 mg 2×/j) pendant 10 jours	Non-infériorité démontrée LFX vs CFX 79,8 % vs 77,5 % (IC 95 % : –8,8 à 4,1)
Drekonja et al., 2013 [24]	Étude rétrospective multicentrique	39 149 hommes hospitalisés	Infections urinaires fébriles et non fébriles	Libre	Pas de différence significative ≤ 7 jours vs > 7 jours 3,9 % vs 4,2 % ; $p = 0,16$

LFX : lévofloxacine ; CFX : ciprofloxacine.

Concernant les infections urinaires masculines, deux études sur les durées d'antibiothérapie sont résumées dans le [Tableau 2](#). La première a comparé une dose élevée de lévofloxacine pendant 5 jours à une dose habituelle de ciprofloxacine pendant 10 jours et n'a pas retrouvé de différence d'efficacité, ce qui souligne la possibilité de réduire la durée mais pas la dose de traitement antibiotique [23]. Dans la deuxième étude, une durée de traitement de plus de 7 jours n'était pas associée à une diminution du risque de récurrence. Par ailleurs, le risque d'infection à *C. difficile* était significativement plus élevé au cours des traitements longs (0,5 % vs 0,3 %, $p = 0,02$). [24]. La méthodologie de cette étude non randomisée, observationnelle, rétrospective et sans définition standardisée des cas est très contestable. Cependant, l'effectif est important et tend à plaider pour une réduction de la durée de traitement.

En résumé, la durée de traitement des infections urinaires peut et doit être encore raccourcie par rapport aux 7 jours actuellement recommandés et aux 14 jours pour les infections urinaires masculines dans certains groupes de patients. Mais il est nécessaire d'avoir des données permettant de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement très court. Un essai français multicentrique versus placebo est en cours dans les infections urinaires masculines, comparant 7 jours versus 14 jours de traitement par ofloxacine, et devrait nous apporter des données intéressantes [25].

3.2. Pneumonies

Les infections respiratoires basses représentent une des principales indications des prescriptions d'antibiotiques. Réduire leur durée de traitement devrait donc permettre de réduire la consommation d'antibiotique dans la population générale de manière importante.

Historiquement, plusieurs études avaient expérimenté des durées de traitement court. L'une d'elles réalisée en 1970 chez 294 patients en Rhodésie retrouvait une efficacité identique que le patient soit traité par pénicilline une seule journée ou plus longtemps [4]. En 1979, un autre travail a retrouvé une guérison dans tous les cas lors de l'arrêt de l'antibiothérapie après 24 heures d'apyrexie, soit une durée moyenne de traitement de 2,5 jours [26].

Les recommandations récentes sur les durées de traitement des pneumonies diffèrent selon les sociétés savantes ([Tableau 3](#)) [27–32]. En cas d'infection à pneumocoque, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande de poursuivre l'antibiothérapie 72 heures après l'apyrexie, ce qui souligne l'importance de la réponse au traitement comme facteur prédictif de la durée nécessaire [30]. Des études plus récentes dans des populations adultes et pédiatriques ont démontré l'efficacité d'une durée de traitement inférieure à 7 jours ([Tableau 4](#)) [3,33–36].

En particulier, l'étude d'El Moussaoui et al. [33] s'est intéressée aux patients présentant une évolution favorable à 72 heures de traitement par amoxicilline parentérale. Étaient exclus les patients immunodéprimés, les cas de pneumonie sévère avec un Pneumonia Severity Index (PSI) > 110, les patients pris en charge en réanimation et les cas de pneumonies d'allure atypique ou les empyèmes. La réponse au traitement était évaluée à partir d'un score clinique élaboré par la même équipe : le CAP score. Au total, sur les 186 patients inclus, 121 ont été randomisés, 70 % avaient un PSI entre 1 et 3. La non-infériorité était démontrée. Cette étude souligne la possibilité d'arrêt de traitement quand le patient ne présente plus de signes cliniques d'infection. La rapidité de la réponse au traitement est l'élément essentiel permettant de préjuger de la durée de traitement nécessaire [33].

Tableau 3
Recommandations de durées de traitement des pneumonies.

Société, année [réf]	Durée recommandée
CTS, 2000 [27]	1 à 2 semaines, selon la réponse du patient
ATS, 2001 [28]	<i>S. pneumoniae</i> et autres bactéries : 7–10 jours Atypiques : le traitement peut nécessiter 10 à 14 jours
SPILF, 2006 [29]	La durée classique du traitement est de 7 à 14 jours (10 jours en moyenne). Les nouvelles molécules (kétolidés, quinolones anti-pneumococciques) permettent de diminuer cette durée
IDSA, 2007 [30]	<i>S. pneumoniae</i> : traitement poursuivi 72 h après apyrexie <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp., anaérobies et bactéries atypiques : traitement \geq 2 semaines Durée de traitement minimale : 5 jours (niveau de preuve I), apyrexie depuis 48 à 72 h et pas plus d'un signe d'instabilité avant arrêt du traitement (niveau de preuve II) (recommandation modérée)
ESCMID, 2011 [31]	Durée appropriée non établie Durée habituelle : 7 à 10 jours (sécurité inconnue pour des durées inférieures) Bactéries intracellulaires comme <i>L. pneumophila</i> : au moins 14 jours (grade C4)
BTS, 2015 [32]	Pathogène non identifié : 7–10 jours <i>Legionella</i> spp. : 14–21 jours Atypiques : 14 jours <i>S. pneumoniae</i> : 7 jours Staphylocoques, entérobactéries : 14–21 jours

CTS : Canadian Thoracic Society ; ATS : American Thoracic Society ; SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française ; IDSA : Infectious Diseases Society of America ; ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ; BTS : British Thoracic Society.

En conclusion, une durée inférieure à 7 jours est probablement suffisante pour certains cas et il est essentiel d'arriver à déterminer qui peut en bénéficier. Le meilleur critère est probablement la réponse thérapeutique qui permettrait de définir une durée de traitement adaptée à chacun. Un essai français multicentrique randomisé en double insu versus placebo est en cours et tente de répondre à cette question. Il évalue l'efficacité de 3 jours de bêta-lactamines versus un traitement de 8 jours chez les patients répondeurs à j3 [37]. Cet essai concerne une population hospitalisée plus âgée et présentant plus de comorbidités que celle de l'essai d'El Moussaoui et al. [33] qui étudiait essentiellement des patients jeunes, non immunodéprimés.

3.3. Infections ostéoarticulaires

Les infections ostéoarticulaires comprennent essentiellement les arthrites, les ostéites chroniques et les ostéomyélites, les spondylodiscites et les infections sur matériel orthopédique, notamment les prothèses. Malgré leur hétérogénéité, la durée de traitement antibiotique associée à la prise en charge de ces différentes pathologies en général est identique.

Les traitements antibiotiques sont de longue durée et à fortes doses. Ces pathologies touchent essentiellement des personnes âgées fragiles et sensibles aux effets indésirables des antibiotiques (i.e. infections à *C. difficile*). Le raccourcissement de la durée de traitement antibiotique représente un enjeu important pour cette population vulnérable.

Les recommandations de durées de traitement sont variables suivant les pays. Aux États-Unis et en Suisse, elles sont de 3 mois pour les prothèses totales de hanche, 6 mois pour prothèse totale de genou. En France, il est recommandé une durée d'au moins 6 à 12 semaines [1,38].

Concernant les ostéites, une méta-analyse de la collaboration Cochrane réalisée en 2009 ne retrouvait pas d'essai s'intéressant à la durée de traitement [39].

Les principales études évaluant l'efficacité d'antibiothérapies courtes au cours d'infections ostéoarticulaires chez les adultes et les enfants sont présentées dans le Tableau 5 [40–43].

Concernant les infections sur prothèse, une étude rétrospective a comparé une durée de traitement de 4 à 6 semaines d'antibiotiques versus 1 semaine chez les patients présentant une infection de hanche traitée par ablation et pose d'un espaceur imprégné en antibiotique sans retrouver de différence d'efficacité [40]. Dans l'étude de Bernard et al. [41] concernant les infections sur prothèses orthopédiques, il n'était pas retrouvé de différence significative d'efficacité liée à la durée de traitement. En analyse multivariée, l'élément associé à un meilleur succès était le changement de l'implant orthopédique [41]. Un essai financé par l'appel d'offre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national s'intéressant aux infections sur prothèses, intitulé durée de traitement antibiotique des infections sur prothèses orthopédiques (DATIPO), compare 6 semaines d'antibiothérapie versus 12 semaines dans le traitement des infections sur prothèses ostéoarticulaires avec 3 types de prises en charge chirurgicale possibles : changement en 1 temps, en 2 temps, ou lavage articulaire et débridement. La randomisation est stratifiée sur la stratégie chirurgicale et le suivi est d'un an. L'essai devrait s'achever en 2016 et les résultats devraient être disponibles en 2017 [44].

À propos des spondylodiscites, un essai français, récent, multicentrique, randomisé, a comparé 6 à 12 semaines de traitement antibiotique efficace dans les spondylodiscites documentés chez les patients non immunodéprimés sans présence de matériel avec une évaluation en aveugle par un comité de validation indépendant afin de pallier ce biais. Les caractéristiques de la population de l'étude étaient superposables à celles de la littérature concernant cette pathologie. Les analyses en intention de traiter (ITT) et en per-protocole (PP) ne retrouvaient pas de différence significative en termes de guérison. En outre, on ne retrouvait pas d'évolution significativement différente de la douleur ni de la CRP tout au long du suivi de 1 an, quelle que soit la durée de traitement antibiotique. Les facteurs de risque d'échec en analyse multivariée étaient l'âge supérieur à 75 ans et la présence d'une infection à staphylocoque doré. L'analyse de l'antibiothérapie prescrite retrouvait une efficacité identique que le patient soit traité moins ou plus de 7 jours par antibiotique parentéral, mais cet élément n'était pas randomisé. Les patients traités moins de 7 jours représentaient 93 épisodes, soit 26,5 % des patients. Cette étude a permis de conclure que 6 semaines de traitement antibiotique suffisaient probablement en cas de spondylodiscite à pyogène dans cette population non immunodéprimée. Les questions qui restent en suspens sont : quelle durée d'antibiothérapie pour les patients immunodéprimés ? Quelle durée pour les infections sur matériel ? Peut-on encore raccourcir la durée de traitement chez les patients présentant une spondylodiscite avec un faible inoculum (pas d'abcès, pas d'endocardite, un seul étage atteint) [43] ? Malgré ces limites, les conclusions de cet essai ont été reprises dans les recommandations américaines sur les spondylodiscites qui prônent une seule durée de traitement antibiotique de 6 semaines dans cette indication [45].

3.4. Infections intra-abdominales

Un essai récent multicentrique sur 518 patients présentant une infection intra-abdominale compliquée a été réalisé aux États-Unis. Il a comparé une durée fixe de 4 jours de traitement antibiotique (groupe expérimental) versus une durée se prolongeant jusqu'à 2 jours après résolution du syndrome de réponse inflammatoire (fièvre, hyperleucocytose et ileus), avec un maximum de 10 jours (groupe témoin).

Tableau 4
Principales études de durée de traitement des infections respiratoires.

Auteurs, année [réf]	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie/Indication	Traitement	Résultats
Li et al., 2007 [3]	Méta-analyse de 15 études	2796 adultes	PAC non prises en charge en réanimation	Monothérapie fluoroquinolone ou bêtalactamine	Pas de différence significative Guérison clinique : IC 95 % : 0,78–1,02 Guérison microbiologique : IC 95 % : 0,76–1,62
El Moussaoui et al., 2006 [33]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu	121 adultes	PAC	Amoxicilline 3 jours vs 8 jours	Non-infériorité démontrée 93 % dans les 2 groupes, IC 95 % : –9 à 10
Chastre et al., 2003 [34]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu	401 adultes	PAVM	8 jours vs 15 jours de traitement efficace	Non-infériorité démontrée Survie : 18,8 % vs 17,2 % ; IC 90 % : –3,7 à 6,9 Récidive : 28,9 % vs 26,0 % ; IC 90 % : –3,2 à 9,1 Différence significative en termes de jours vivant sans antibiotique (13,1 jours vs 8,7 jours ; $p < 0,001$) En cas de récurrence, présence moins fréquente de micro-organismes résistants dans le bras court (42 % vs 62 %, $p = 0,04$)
Étude MASCOT, 2002 [35]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu	2000 enfants (2 à 59 mois)	PAC non sévères	Amoxicilline 3 jours vs 5 jours per os	Non-infériorité démontrée 21 % vs 20 % ; IC 95 % : –1,8 à 3
Agarwal et al., 2004 [36]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu	3283 enfants	PAC non sévères	Amoxicilline 3 jours vs 5 jours per os	Non-infériorité démontrée 3 jours vs 5 jours 89,5 % vs 89,9 %, IC 95 % : –2,1 à 3,0

PAVM : pneumonie acquise sur ventilation mécanique ; PAC : pneumonie aiguë communautaire ; IC : intervalle de confiance.

Tableau 5
Principales études sur la durée de traitement des infections ostéoarticulaires.

Auteurs, année [réf]	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie/Indication	Traitement	Résultats
Hsieh et al., 2009 [40]	Étude non randomisée comparative	99 adultes	Infections sur prothèse orthopédique (hanche)	1 semaine vs 4–6 semaines	Pas de différence d'efficacité 89 % vs 91 % ($p = 0,67$)
Bernard et al., 2010 [41]	Étude prospective non randomisée comparative	144 adultes	Infections sur prothèse orthopédique (hanche, genou)	6 semaines vs 12 semaines	Pas de différence significative IC 90 % : 0,96–8,3
Peltola et al., 2009 [42]	Essai randomisé, double insu	130 enfants	Arthrite	30 jours vs 10 jours de traitement efficace	Pas de différence significative Guérison : 10 jours vs 30 jours : 86 % vs 91 %
Bernard et al., 2015 [43]	Essai randomisé multicentrique de non-infériorité en ouvert	350 adultes	Spondylodiscites infectieuses	6 semaines vs 12 semaines	Non-infériorité démontrée IC 95 % : –6,2 à 6,3

IC : intervalle de confiance.

L'âge moyen de la population était de 52 ans. L'origine de l'infection était colique dans 34 % des cas, intestinale dans 14 % et appendiculaire dans 14 %.

La prise en charge était chirurgicale ou radiologique avec une majorité d'interventions chirurgicales. La durée médiane de traitement du groupe témoin était de 8 jours. Le critère principal était composite et prenait en compte le nombre de reprises chirurgicales, de récurrences d'infection et de décès dans chaque groupe. Il n'était pas retrouvé de différence entre les 2 groupes (22,3 % d'échec dans le groupe contrôle vs 21,8 % dans le groupe expérimental, $p = 0,92$). Concernant les critères d'évaluation secondaires, aucune différence n'était retrouvée en termes de taux d'infections extra-abdominales, d'infections à *C. difficile* ou d'infections secondaires à bactérie résistante [46]. Bien que l'effectif prévu au départ n'ait pu être atteint dans cette étude pour affirmer l'équivalence d'efficacité

des 2 durées de traitement (puissance de 90 %), les résultats obtenus sont très encourageants. Une durée de 4 jours semble donc suffisante dans les infections intra-abdominales dont la source est contrôlée.

4. Difficultés méthodologiques inhérentes aux essais sur les durées de traitement antibiotique et perspectives

4.1. Difficultés

Comme on peut le constater, les essais portant sur les durées de traitement sont le plus souvent des essais de non-infériorité qui nécessitent de larges effectifs et peuvent donc comprendre une population hétérogène. La durée de suivi n'est pas consensuelle et varie selon les pays, notamment entre la Food Drug Agency (FDA) et

l'European Medical Agency (EMA) [47,48]. Afin de limiter les biais d'évaluation, il est souhaitable de réaliser des essais en double insu, ce qui complique leur réalisation car la confection d'un placebo pour plusieurs molécules antibiotiques est coûteuse. En outre, la présence de biais ou d'imprécisions au cours de la réalisation de l'essai a tendance à faire tendre vers la non-infériorité.

Il est donc nécessaire de mettre en place une bonne coordination entre plusieurs centres pour inclure l'ensemble de l'effectif voulu, les pathologies infectieuses étant souvent dispersées sur le territoire et dans les différents services pour obtenir le recrutement souhaité.

Il faut également arriver à vaincre les craintes des prescripteurs et des patients afin de les faire participer à une étude évaluant une durée de traitement inférieure à la durée habituelle.

Par ailleurs, le coût de ces essais est important en raison de la taille de l'échantillon nécessaire et leur financement est problématique, l'industrie du médicament étant rarement partenaire.

Enfin, les bénéfices supposés des traitements courts (diminution des résistances bactériennes, des effets indésirables et des coûts) n'ont pour l'instant jamais été directement mesurés.

4.2. Perspective : critères de raccourcissement de la durée de traitement

Des méthodologies originales permettent de s'affranchir de la lourdeur et des difficultés d'interprétation et de réalisation d'un essai de non-infériorité. Une des possibilités est d'utiliser une stratégie d'essai de supériorité de type *desirability of outcome ranking* (DOOR)/*response adjusted for duration of antibiotic risk* (RADAR) où chaque participant est caractérisé selon son évolution, elle-même correspondant à des catégories caractérisées et hiérarchisées [49].

La définition d'un critère composite et pratique de la capacité de l'hôte à lutter contre le micro-organisme infectant et à contrôler sa réponse inflammatoire permet ainsi, chez un individu, de caractériser et éventuellement de raccourcir la durée de traitement antibiotique en cas d'infection [33].

La difficulté réside alors dans la caractérisation de ces critères de réponse au traitement, celle-ci pouvant être évaluée par l'évolution des signes généraux (apyrexie) ou des signes fonctionnels. Mais pour les pathologies indolentes et chroniques, comme les infections ostéoarticulaires, la réponse est difficile à caractériser contrairement aux pathologies aiguës comme les infections pulmonaires, urinaires et intra-abdominales. La réponse pourrait être aussi en partie caractérisée par l'évolution des marqueurs biologiques comme la leucocytose ou les biomarqueurs. En situation aiguë, la procalcitonine (PCT) a été étudiée comme marqueur d'arrêt du traitement antibiotique. Dans une étude randomisée ouverte réalisée dans le service des urgences sur 302 cas de pneumonies aiguës communautaires, le dosage de la PCT permettait de réduire la durée de traitement antibiotique de 12 à 5 jours sans modification de l'évolution [50]. Une autre étude portant sur 1359 patients présentant une infection respiratoire basse consultant au service d'urgence mettait en évidence une réduction de la durée d'antibiothérapie de 10,7 à 7,2 jours en utilisant la PCT [51]. Enfin, en réanimation lors de sepsis bactérien, un essai randomisé incluant 630 patients a mis en évidence une diminution significative de l'exposition antibiotique dans le bras avec suivi de la PCT (11,6 jours vs 14,3 jours). Il faut cependant noter que 53% des patients de ce bras n'ont pas été traités en accord avec l'algorithme prévu par le protocole, en partie en raison du refus des médecins à se conformer exclusivement à ce marqueur dans la décision antibiotique [52]. En effet, il nous semble que le dosage de la PCT n'est qu'un élément à prendre en compte dans le faisceau d'arguments clinico-biologiques de réponse thérapeutique. Elle intervient comme une « alerte » de possible arrêt du traitement antibiotique.

Enfin, concernant les traitements ambulatoires, il faudra s'efforcer, en ville, de délivrer la quantité strictement nécessaire de médicaments anti-infectieux. Conformément au décret du 15 septembre 2014 du ministère de la Santé, la dispensation unitaire des antibiotiques par les officines est actuellement en expérimentation dans quatre régions.

5. Conclusion

À l'heure de l'émergence de la résistance bactérienne et de l'augmentation des dépenses de santé, il y a urgence à réévaluer les durées de traitement antibiotique afin de pouvoir appliquer les durées les plus courtes possibles avec une efficacité conservée [53–55].

Différents plans nationaux comme le President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) : recommandations américaines, l'initiative anglaise (*plan against antimicrobial resistance* [AMR], British Medical Association [BMA]), le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011–2016 et internationaux ont mis en avant cette nécessité [55–59].

La réévaluation d'une antibiothérapie après 3 jours reste un moyen simple permettant d'arrêter les traitements inefficaces mais aussi de réduire la durée des traitements antibiotiques efficaces, sous réserve de disposer d'un rationnel scientifique suffisant. Nous avons montré que la littérature apporte de nombreuses données intéressantes à ce sujet. Cependant, on manque encore d'études de bonne méthodologie, notamment concernant les durées de traitement des infections les plus fréquentes, afin d'avoir le plus d'effet sur l'exposition antibiotique globale.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient Elodie Choisy et Clara Duran.

Références

- [1] SPILF. Recommandations de pratique clinique : infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). *Med Mal Infect* 2009;39:745–74.
- [2] CMIT. Infections urinaires. In: E. PILLY. 25th ed. Alinea Plus; 2016. p. 227–37.
- [3] Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:783–90.
- [4] Sutton DR, Wicks AC, Davidson L. One-day treatment for lobar pneumonia. *Thorax* 1970;25:241–4.
- [5] Portier H, Chavanet P, Gouyon JB, Guetat F. Five day treatment of pharyngotonsillitis with cefpodoxime proxetil. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl.E):79–85.
- [6] Cohen R, Levy C, Doit C, De La Rocque F, Bouchet M, Fitoussi F, et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:678–82.
- [7] O'Doherty B. Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Paediatric Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:718–24.
- [8] CMIT. Bronchites infectieuses. In: E. PILLY. 25th ed. Alinea Plus; 2016. p. 181–4.
- [9] CMIT. Diarrhées infectieuses. In: E. PILLY. 25th ed. Alinea Plus; 2016. p. 143–8.
- [10] Goossens H, Ferech M, Stichele V, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–87.
- [11] Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365–70.
- [12] Haute Autorité de santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé; 2008 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_rapport_complet.pdf.
- [13] Rice LB. The Maxwell Finland lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2008;46:491–6.

- [14] Fantin B, Duval X, Massias L, Alavoine L, Chau F, Retout S, et al. Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis* 2009;200:390–8.
- [15] Korinek AM. Conséquences écologiques des prescriptions antibiotiques préventives. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:418–23.
- [16] Crémieux A-C, Muller-Serieys C, Panhard X, Delatour F, Tchmichkian M, Mentre F, et al. Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin-clavulanic acid treatments. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2030–5.
- [17] Polk R. Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin Infect Dis* 1999;29:264–74.
- [18] Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1152–6.
- [19] Rubinstein E. Short antibiotic treatment courses or how short is short? *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(Suppl. 1):76–9.
- [20] Kyriakidou KG, Rafailidis P, Matthaïou DK, Athanasiou S, Falagas ME. Short-versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2008;30:1859–68.
- [21] Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *JAMA* 2000;283:1583.
- [22] Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylensstierna N, Lanergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484–90.
- [23] Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71:17–22.
- [24] Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62–8.
- [25] Antibiotic treatment for 7 days versus 14 days in patients with acute male urinary tract infection (PROSTASHORT); 2015 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02424461>.
- [26] Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol* 1979;73:235–40.
- [27] Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can J Infect Dis* 2000;11:237–48.
- [28] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.
- [29] SPILF. 15^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Med Mal Infect* 2006;36:235–44.
- [30] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 2):S27–72.
- [31] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1–24.
- [32] British Thoracic Society. Annotated BTS Guideline on the management of CAP in adults; 2015 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/community-acquired-pneumonia-in-adults-guideline/annotated-bts-guideline-for-the-management-of-cap-in-adults-2015/>.
- [33] El Moussaoui R, de Borgie CAJM, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355.
- [34] Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003;290:2588.
- [35] Pakistan Multicentre Amoxycillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002;360:835–41.
- [36] Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK, Kaul A, Singhi S, Walter SD. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:791.
- [37] Short duration treatment of non-severe community acquired pneumonia; 2013 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963442>.
- [38] Haute Autorité de santé. Recommandation de bonne pratique – Prothèse de hanche et de genou; 2014 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf.
- [39] Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD004439.
- [40] Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:392–7.
- [41] Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect* 2010;61:125–32.
- [42] Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT, Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1201–10.
- [43] Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:875–82.
- [44] Treatment of the infections on osteo-articular prostheses by 6 versus 12 weeks of antibiotherapy (DATIPO); 2013 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816009>.
- [45] Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61:859–63.
- [46] Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015;372:1996–2005.
- [47] FDA. Guidance for industry bacterial infections: developing drugs for treatment; 2015 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064980.htm>.
- [48] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections; 2011 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf.
- [49] Evans SR, Rubin D, Follmann D, Pennello G, Huskins WC, Powers JH, et al. Desirability of outcome ranking (DOOR) and Response adjusted for duration of antibiotic risk (RADAR). *Clin Infect Dis* 2015;61:800–6.
- [50] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
- [51] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059–66.
- [52] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463–74.
- [53] Arias C, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439–43.
- [54] CDC. Mission critical: preventing antibiotic resistance; 2014 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] <http://www.cdc.gov/Features/antibioticresistance/>.
- [55] Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011–2016; 2011 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf.
- [56] President's Council of Advisors on Science, Technology. Report to the President on combatting antibiotic resistance; 2014 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_amr_sept.2014_final.pdf.
- [57] Communication from the Commission to the European Parliament and the Council: action plan against the rising threats from antimicrobial resistance; 2011 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf.
- [58] BMA. Antimicrobial resistance: a briefing from the BMA board of science; 2015 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] http://bmaopac.hosted.exlibrisgroup.com/exlibris/aleph/a21.1/apache_media/8VUFNJELSU54UB2DIQME9MDV9KJSB.pdf.
- [59] World Health Organization. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health; 2014 [accès au site le 1^{er} octobre 2015] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.