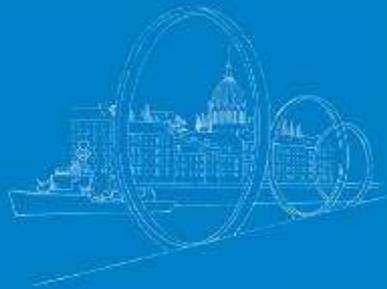


JNI 19^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

du mercredi 13 au vendredi 15 juin 2018
Cité des Congrès de Nantes



Nantes
et la région Pays de la Loire



Réduction de la durée de l'antibiothérapie en pédiatrie : exemple des infections respiratoires



Session Infectiologie pédiatrique : les bons réflexes • Salle 200



18H45-20H

ACTIV

R. Cohen (CHI – Créteil)



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi n° 2002-303 du 4 mars 2002) :

Intervenant : **COHEN Robert**

Titre : Durée de l'antibiothérapie en pédiatrie

Aucun lien d'intérêt
sur le sujet traité

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

**Quelles sont les certitudes en
terme de durée de traitement
dans les
infections courantes ?**



Très peu

Introduction (1)



4

- ✓ Forte « pression » pour réduire les durées de traitement antibiotique dans l'objectif de diminuer la pression de sélection
- ✓ Si cela est suivi, il y aura réduction de la masse d'antibiotiques en DDD...Satisfaction des autorités de santé, et rapprochement de la France de la norme européenne
- ✓ Réduire la durée est
 - ✓ Plus facile que de changer de molécule
 - ✓ Beaucoup plus facile que de limiter le nombre de prescriptions, ***autrement dit de ne pas prescrire d'antibiotique quand ce n'est pas utile***

Introduction (2)



5

- ✓ Dans la littérature, il n'y a aucune étude démontrant qu'un traitement plus court (5j vs 10J) réduit le risque de résistance dans les infections courantes
- ✓ Néanmoins il y a d'autres avantages à réduire la durée des traitements:
 - Le coût
 - La compliance
 - Les autres effets indésirables....

Introduction (3)

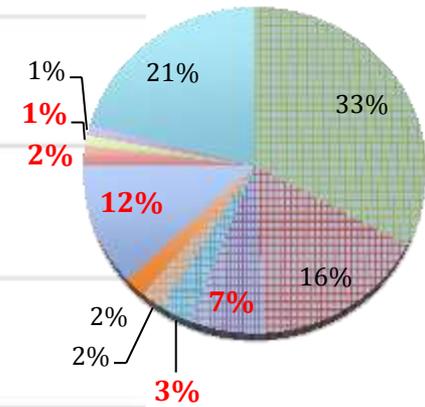


6

- ✓ La détermination de la durée des traitements devrait être le fruit d'études prospectives, comparatives
 - Forcément en **double aveugle** si les **critères d'efficacité** sont **peu « robustes »**
 - Possiblement pas, si le critère est robuste (éradication bactériologique)
- - Utilisant la même molécule dans les deux groupes
- ✓ Les points les plus difficiles sont :
 - De choisir des critères d'efficacité pertinents
 - De calculer le nombre de patients nécessaire en tenant compte du
taux de guérisons spontanées +++

Introduction (4)

Evolution des prescriptions antibiotiques aux - 15 ans et aux 15 ans et + (2009-2016)



- OMA
- Angine
- Rhinopharyngite
- Laryngite-trachéite
- Sinusite
- Pneumopathie
- Bronchite
- asthme
- Grippe

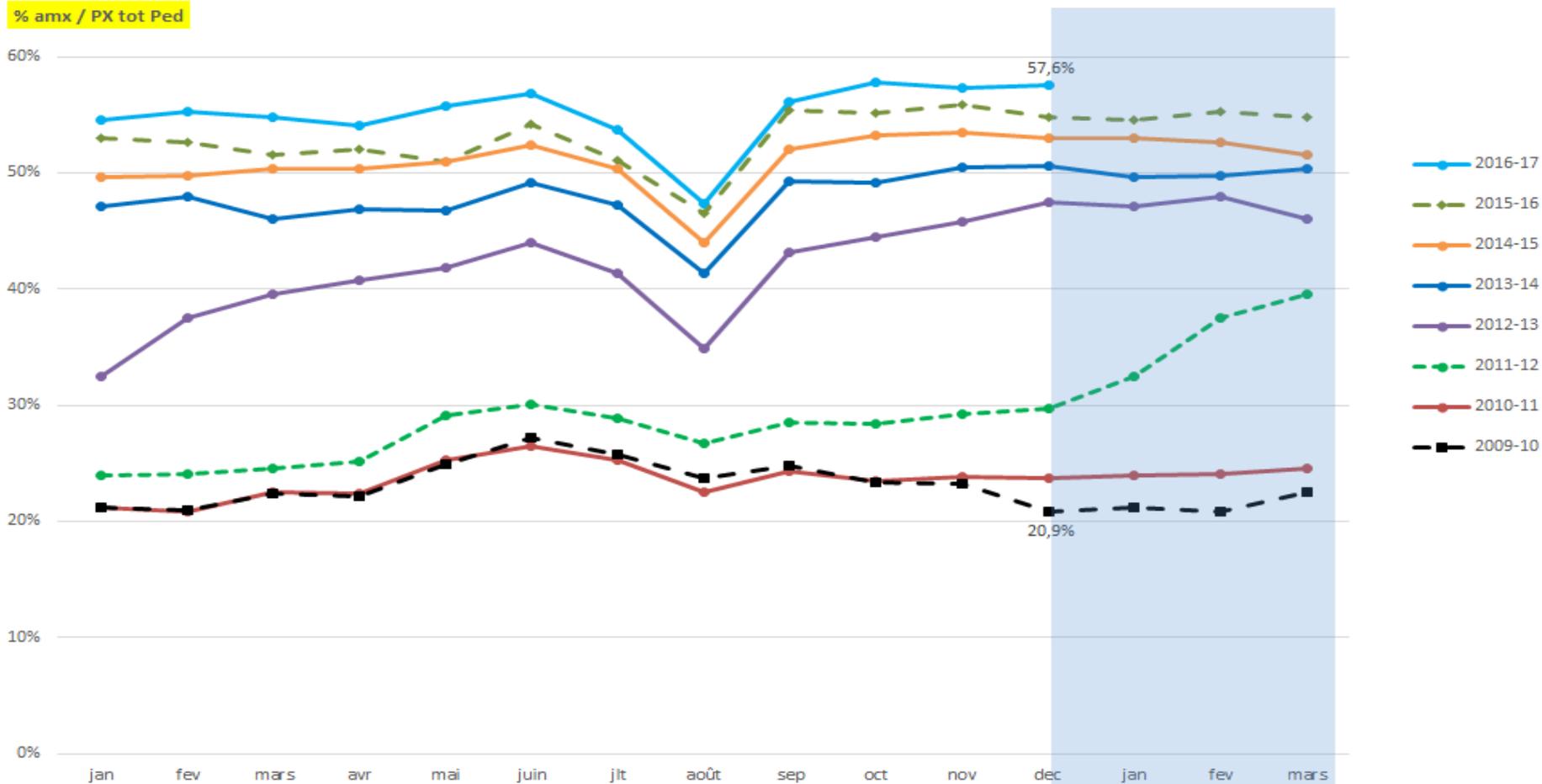
- 0-14 A
- pop tot
- >= 15 A

Introduction (5)



8

Evolution du poids de l'amoxicilline dans les PX totales d'antibiotiques par les Pédiatres en Ville en France (2009-2016)

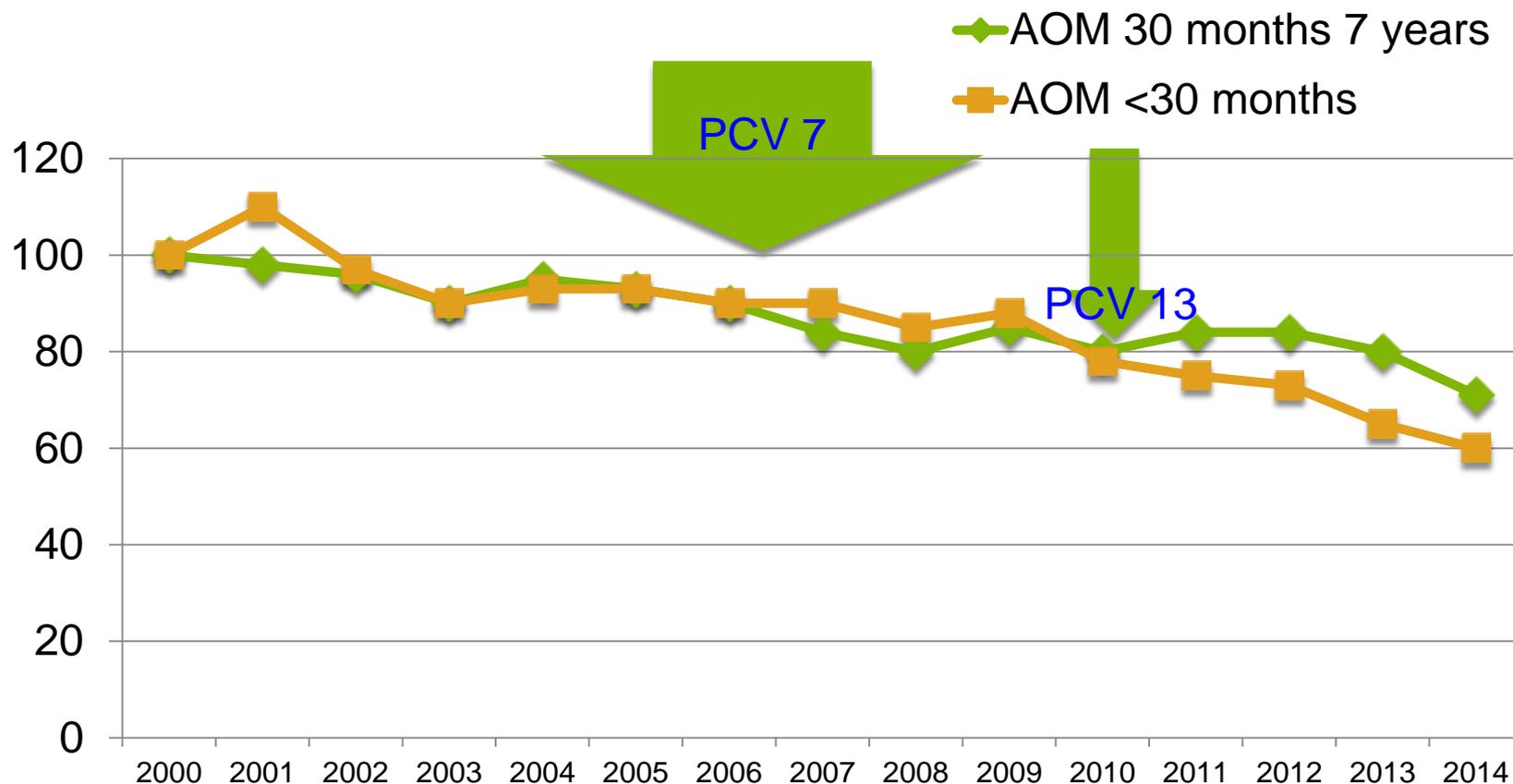


Introduction

(6)



Evolution du nombre du diagnostic d'OMA (IMS)



Angine : la révolution du TDR

10



Naissance d'un dogme

11



MAY 1952

321

THE EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER*

CHARLES H. RAMMELKAMP, LEWIS W. WANNAMAKER
and FLOYD W. DENNY



- **Etude comparative/groupe comparateur (2 000 patients)**

- 10 j de pénicilline injectable
- Réduction significative du nombre de RAA

- Relation entre la non éradication et la survenue de
- Eradication → Surrogate marker après la diminution de l'incidence du RAA

TABLE VIII.—RHEUMATIC FEVER DEVELOPING WITHIN 30 DAYS
OF ONSET OF EXUDATIVE TONSILLITIS OR PHARYNGITIS

Treatment	Exudative Tonsillitis	Rheumatic Fever
None	996	23
Penicillin	978	1

Casser le dogme



12

- **Extrapolation (*pharmacocinétique*) à la Pénicilline V orale pour 10 J**
- **Etudes** : Pénicilline V en 5 jours et 7 jours versus 10 jours
→ moins bonne éradication
- Depuis, pour de n moléculesb, des traitements plus courts ont démontré des taux d'éradication \geq à la pénicilline V 10 jours
 - C2G-C3G 4 à 5 jours (Attention aux BLSE)
 - Josamycine et Claritromycine 5 j (Attention à la résistance aux macrolides)
 - Azitromycine 3 j (en +. Attention ce n'est pas un traitement court !!)
 - Amoxicilline 6 j



Amoxicilline 6 jours

Cohen R Pediatr Infect Dis J 1999
Peyramond MMI 2000

UPEC

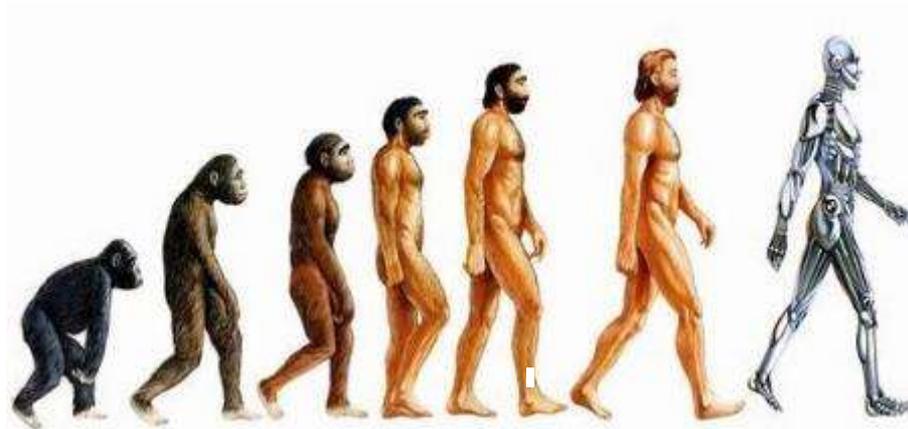


13

	Children (ACTIV-AFPA)			Adults		
N of investigators	31			68		
Duration of the study	16 m			24 m		
N de patients enrol.	321			342		
N de patients PP	277			234		
Methode ofcomparaison of SGA strains	Genotype			Biotype		
	RFLP			(galery API)		
	Amox	Pen V	P (IC95 %)	Amox	Pen V	P (IC95 %)
Eradication	115/141	113/136	0,71	115/125	101/109	0,95
V2 Per Protocole	(83,7)	(85,3)	(-0,07 ; +0,1)	(92)	(92,7)	(-0,06 ; + 0,07)



Otites



0°, 30°
4mmx45mm



Short-course antibiotics for acute otitis media (Review)

Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K

Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD001095.

- 49 études → 12 045 patients
- Risque d'échec
 - 1.34 ↗ (IC 95% 1.15-1.55)
 - % d'échec
 - Traitement court : 21%
 - Traitement long : 18 %
- Mais
 - 5 études avec la ceftriaxone → douleurs, impact écologique
 - 8 avec l'azithromycine → résistance, faux traitement court, impact écologique
 - Immense majorité, comporte des patients de plus de 2 ans



Cochrane Database of Systematic Reviews

Short-course antibiotics for acute otitis media (Review)

Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K

Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD001095.

- 2 seules études
 - **Cohen R** J Pediatr 1998;133:634 (amox-clav)
 - **Cohen R** Pediatr Infect Dis 2000;19:458 (cefpodoxime)
- Critères de qualité
 - < 30 mois, double aveugle, même molécule
 - Prélèvement rhinopharyngé avant, après, et à 1 mois
- 5 j < 10 j sur le taux de succès (ou d'échec)



ORIGINAL ARTICLE

Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children

NEJM DEC 2016

RESULTS

Children who were treated with amoxicillin–clavulanate for 5 days were more likely than those who were treated for 10 days to have clinical failure (77 of 229 children [34%] vs. 39 of 238 [16%]; difference, 17 percentage points [based on unrounded data]; 95% confidence interval, 9 to 25). The mean symptom scores over the period from day 6 to day

of antimicrobial treatment.^{3,6} Clinical trials that have compared reduced-duration treatment with standard-duration treatment in children with acute otitis media have shown either no difference in outcome or modest differences that favor standard-duration treatment (composite number needed to treat to prevent clinical failure, 28).⁶ Given

Table 1. Cumulative Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Controlled Trials Using the Same Antibiotic Agent in Each Group and Comparing Reduced-Duration with Standard-Duration Treatment in Young Children with Acute Otitis Media.*

Study	Drug	Rate of Clinical Failure		Risk Difference
		5-Day Regimen	10-Day Regimen	(95% CI)
		<i>no./total no. (%)</i>		<i>percentage points</i>
Cohen et al. 1998	Amoxicillin–clavulanate	51/192 (27)	28/186 (15)	12 (3–20)
Cohen et al. 2000	Cefpodoxime	46/226 (20)	23/222 (10)	10 (3–17)
Summary estimate	—	—	—	11 (5–16)
Hoberman et al. 2016	Amoxicillin–clavulanate	77/229 (34)	39/238 (16)	17 (9–25)
Updated summary estimate	—	—	—	13 (8–17)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE

Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media

Cohen and colleagues properly point out that our trial was similar in key respects to their cited earlier studies, with similar findings. Unfortunately, we failed to identify their studies and thus did not reference them specifically. It is an oversight we regret.

13 % (1/7) DE TAUX D'ÉCHEC SUPPLEMENTAIRE



20

C' EST PEU, MAIS CELA PLAIDE-T-IL EN FAVEUR
D'UN TRAITEMENT COURT ?

NON !!!

Dans les 3 études, pas de ≠

- d'impact écologique sur les % de souches résistantes
 - de pneumocoque
 - d' *H. influenzae*
 - Flore digestive non étudiée +++
- ni sur les effets indésirables autres

c'est la moitié du « bénéfice » de l'antibiothérapie dans les

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 13, 2011

VOL. 364 NO. 2

Treatment of Acute Otitis Media in Children
under 2 Years of Age

Alejandro Hoberman, M.D., Jack L. Paradise, M.D., Howard E. Rockette, Ph.D., Nader Shaikh, M.D., M.P.H.,

ORIGINAL ARTICLE

A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial
Treatment for Acute Otitis Media

Paula A. Tähtinen, M.D., Miia K. Laine, M.D., Pentti Huovinen, M.D., Ph.D.,

Treatment	Placebo	Amox-clav 90/6	Placebo	Amox-clav 40/5.7
Duration (days)	7 d		10 d	
Age (m) Range/Mean	6-23 m ≈10 m		6-35 16 m	
N patients	291		359	
Failures	51%	16%	44.9	18.6
	≠ 35 % P = 0.001		≠ 22 % P = 0.001	

Études “ Otites traitement court ” : Influence du mode de garde



	Amox –ac. clav		Cefpodoxime	
	5 jours vs 10 jours		5 jours vs 10 jours	
	5 J	10 J	5 J	10 J
	n = 163	n = 168	n = 208	n = 210
	(%)	(%)	(%)	(%)
Domicile	57/67 (85,1)	69/77 (89,6)	74/84 (88,1)	95/103 (92,2)
Nourrice	39/53 (73,6)	39/44 (88,6)	66/76 (86,8)	47/47 (100)
Crèche	29/43 (67,3)	40/47 (85,1)	35/48 (72,9)	52/60 (86,7)

PNEUMONIES

ORIGINAL STUDIES

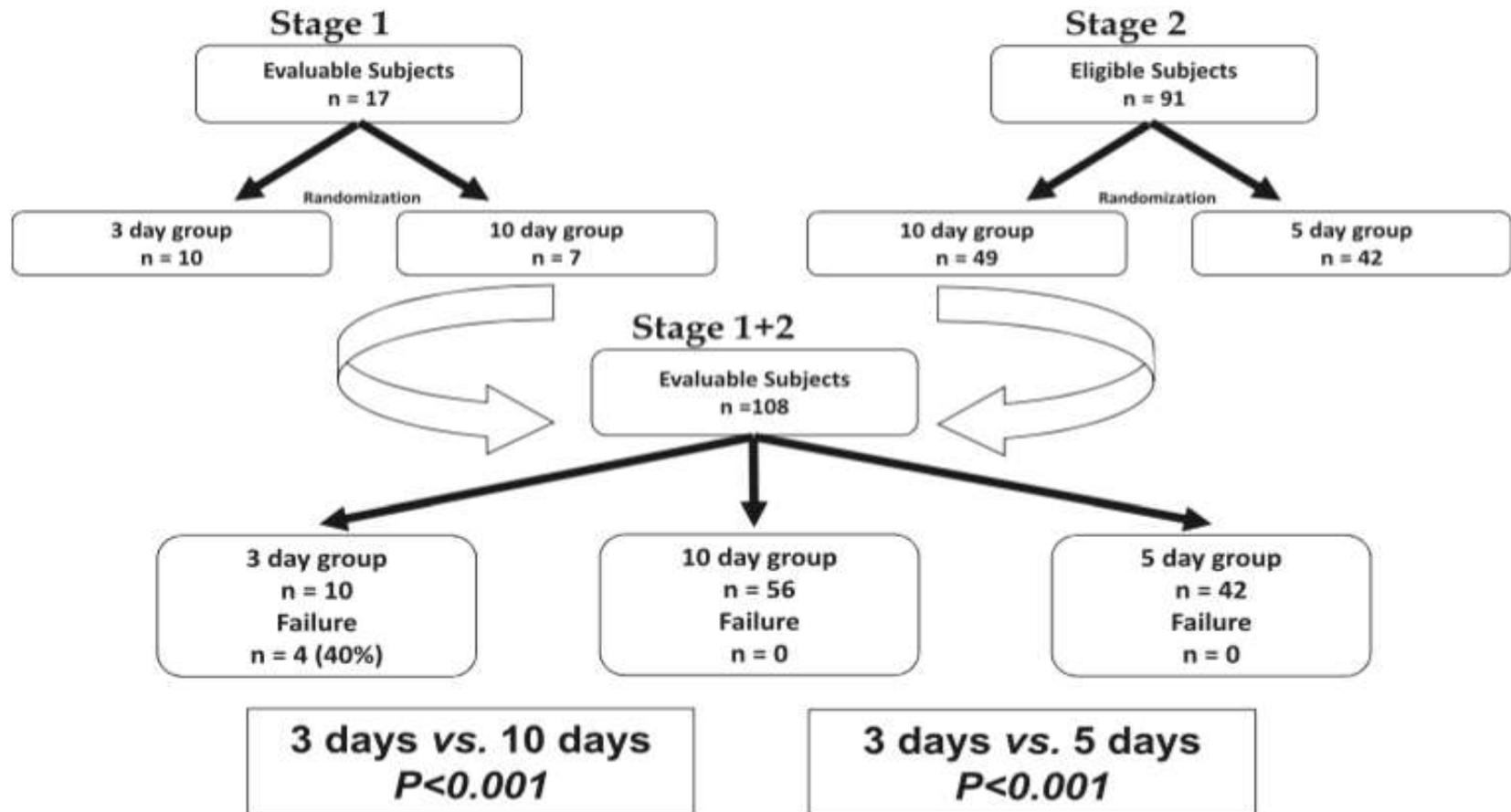
Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children

A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial

David Greenberg, MD,*† Noga Givon-Lavi, PhD,*† Yair Sadaka, MD,*† Shalom Ben-Shimol, MD,*†
Jacob Bar-Ziv, MD,‡ and Ron Dagan, MD*†



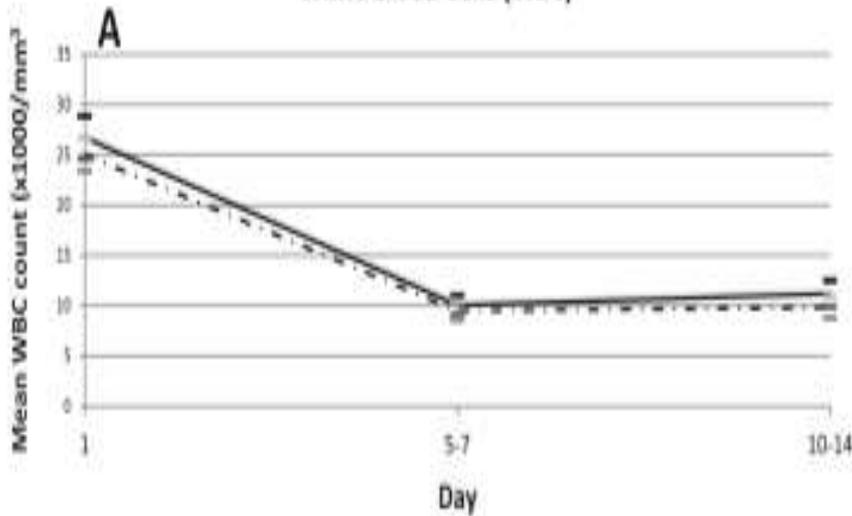
Pneumonias



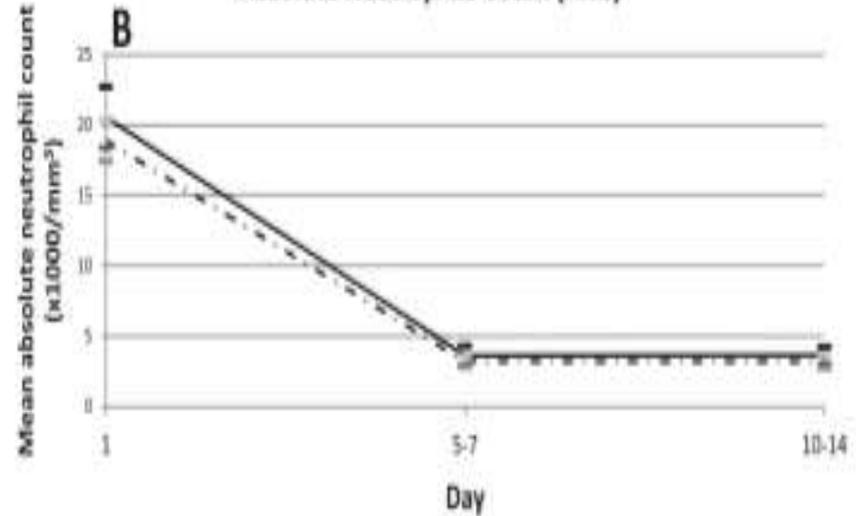
Pneumonias

25

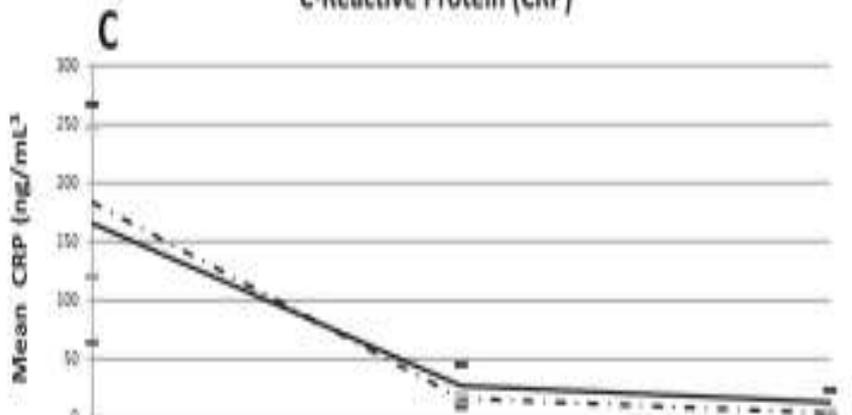
White Blood Cells (WBC)



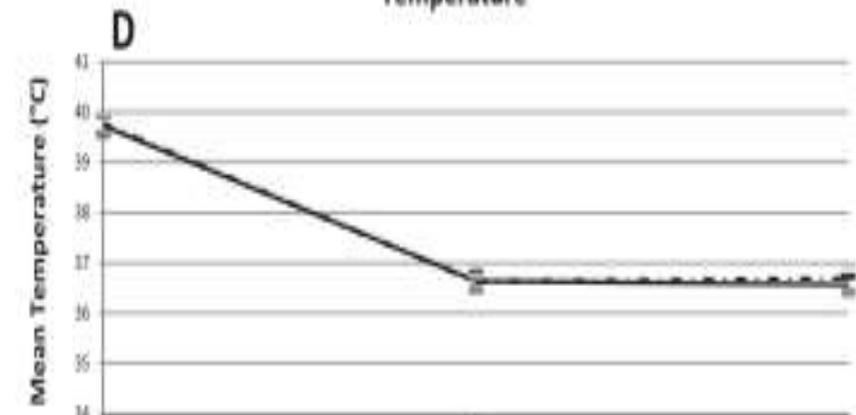
Absolute Neutrophils Count (ANC)



C-Reactive Protein (CRP)



Temperature



Discussion



26

- ✓ La durée du traitement n'est pas fonction de la gravité de la maladie, mais du risque de récurrence précoce après traitement
- ✓ Pour les otites et les sinusites, ce risque est élevé, du fait
 - Du dysfonctionnement des trompes d'Eustache ou des ostium
 - De l'importance du biofilm dans ces pathologies et dans la flore
- ✓ Pour les pneumonies, ce risque de récurrence est faible
 - Pas de dysfonctionnement du larynx ou de la glotte ?
 - Pneumocoque plus invasif ?
 - Moins de biofilm ?

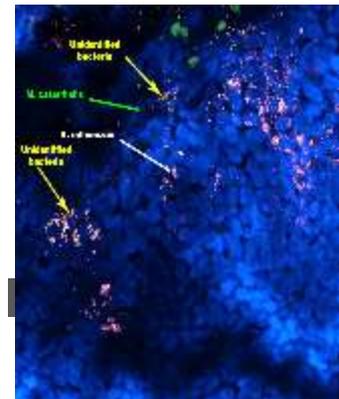
Discussion



27

- ✓ **Dysfonctionnement des trompes d'Eustache ou des ostiums**
 - En moins de 5 jours, les bactéries sont éradiquées de l'oreille moyenne dans plus de 90 % des cas quand la souche est sensible
 - Ce n'est pas le cas de la flore rhinopharyngée
 - 50 % des cas pour *S. pneumoniae*
 - 20 % pour *H. influenzae*

- ✓ **De l'importance du biofilm dans ces pathologies et dans**
 - $\approx 2/3$ des pneumocoques produisent du biofilm
 - $\approx 2/3$ des *H. influenzae*
 - ≈ 90 % quand les deux sont associés



Conclusions



	MOLÉCULES	DURÉES	REMARQUES
OMAP Dûment diagnostiquée	Amoxicilline Amox/clav Cefpodoxime Cotrimoxazole, Pediazole	10 J • < 2 ans • > 2ans et récidivistes, et/ou otorrhée ---- 5 jours pour tous les autres (à traiter)	Biofilms et infections mixtes plus fréquents chez les récidivistes et en cas d'otorrhée
ANGINE Uniquement à SGA	Amoxicilline Cefpodoxime Josamycine, Clarythromycine	6 j 5 j 5 j	Risque d'échec d'éradication plus important chez les patients de - 6 ans Eviter l'azitromycine,
SINUSITE	Amoxicilline Amox/clav Cefpodoxime	10 j	Pas d'étude traitement court
PNEUMONIE	Amoxicilline Ceftriaxone	5 j 3 j	