

Réduction de la durée des antibiothérapies, quelles preuves ?

Antibiotic treatment duration: shorter is better

A. Dinh*, C. Duran*, F. Bouchand**

L'antibiorésistance constitue un problème majeur de santé publique. En effet, on estime à 700 000 le nombre de décès annuels qui seraient liés à la résistance bactérienne dans le monde. Ce nombre est en augmentation et pourrait atteindre 10 millions en 2050, le coût global annuel de la résistance serait alors de 100 milliards de dollars (1). Actuellement, en Europe, le fardeau annuel de la résistance aux antimicrobiens est estimé à 671 689 cas, dont 33 110 décès attribuables, et représente un coût global d'environ 1,5 milliard d'euros (2).

L'exposition aux antibiotiques contribue à la progression de la résistance bactérienne. Elle a pour conséquence la sélection rapide de bactéries résistantes au sein des flores cutanées, ORL, respiratoires et digestives des patients (3-5). Diminuer cette exposition pourrait ralentir l'émergence de la résistance aux antimicrobiens (5-7). Réduire la durée de traitement antibiotique pour les pathologies bactériennes fréquentes est actuellement considéré comme une stratégie prioritaire pour restreindre cette exposition. Mais ce choix de santé publique doit reposer sur

une meilleure connaissance des durées optimales des traitements curatifs.

En outre, la limitation des durées de traitement antibiotique au minimum nécessaire devrait avoir d'autres avantages :

- diminuer l'incidence des effets indésirables liés aux traitements antibiotiques (ex : infections à *Clostridium difficile*, tendinopathies aux fluoroquinolones, etc.) ;
- réduire les coûts associés aux traitements ;
- améliorer l'observance du traitement antibiotique.

L'ensemble pourrait concourir à améliorer la satisfaction globale des patients concernant leur prise en charge. Pour toutes ces raisons, certains auteurs évoquent même la possibilité d'une plus grande efficacité des "traitements courts" (8).

Cependant, l'ensemble de ces bénéfices sont difficiles à mettre en évidence dans les études. En effet, il s'agit d'études de non-infériorité qui évaluent l'efficacité d'un traitement court et non ses avantages potentiels. Enfin, mesurer l'effet de ce type d'intervention sur l'émergence de résistances bactériennes est complexe.

Tableau. Synthèse des durées de traitement.

Pathologies	Durées courtes	Durées longues	Efficacité
Bactériémies à bacilles Gram négatif (9)	7 jours	14 jours	Pas de différence
Pyélonéphrite aiguë (10-12)	5 ou 7 jours	10 ou 14 jours	Pas de différence
Pneumonie aiguë communautaire (14-16)	3 ou 5 jours	7, 8 ou 10 jours	Pas de différence
Pneumonie nosocomiale (18)	7 jours	10-15 jours	Pas de différence
Pneumonie acquise sous ventilation mécanique (19)	8 jours	15 jours	Pas de différence
Exacerbation BPCO (17)	≤ 5 jours	≥ 7 jours	Pas de différence
Spondylodiscite (20)	42 jours	84 jours	Pas de différence
Arthrite septique (21)	14 jours	28 jours	Pas de différence
Infection intra-abdominale (22)	4 jours	10 jours	Pas de différence
Fièvre chez neutropénique (23-25)	Apyrexie + 72 h	Apyrexie + PNN > 500/mm ³	Pas de différence
Sinusite bactérienne aiguë (26)	5 jours	10 jours	Pas de différence
Infection peau et tissus mous (27)	5-6 jours	10 jours	Pas de différence

* Unité de maladies infectieuses, CHU Raymond-Poincaré, HU PIFO, AP-HP, université Versailles-Saint-Quentin, Garches.

** Pharmacie, CHU Raymond-Poincaré, HU PIFO, AP-HP, université Versailles-Saint-Quentin, Garches.

Points forts⁺⁺

- » À l'ère de l'augmentation des résistances bactériennes, réduire l'exposition de la population aux antibiotiques est un objectif de santé publique.
- » De nombreux travaux récents s'attachent à évaluer la durée la plus courte possible nécessaire pour traiter les infections bactériennes courantes.
- » Dans les infections respiratoires, urinaires, intra-abdominales ou cutanées et les bactériémies non compliquées, des durées de traitement inférieures à 7 jours ont été évaluées récemment avec succès.
- » En pratique, des durées d'antibiothérapie supérieures à 7 jours et injustifiées sont encore trop souvent prescrites. L'activité de conseil en antibiothérapie est essentielle pour aider les cliniciens à réduire ces durées de traitement, sans nuire à la qualité de la prise en charge.

Nous présentons dans cette revue les principaux essais ayant permis de démontrer l'efficacité d'un traitement antibiotique plus court que la durée conventionnelle ([tableau](#)).

Bactériémies

Au cours d'un essai multicentrique (Israël et Italie) de non-infériorité réalisé en ouvert, 604 patients hospitalisés présentant une bactériémie à bacilles à Gram négatif, apyrétiques et stables après 48 h de traitement, étaient randomisés pour recevoir 7 ou 14 jours de traitement antibiotique au total (9). Le point de départ de la bactériémie était majoritairement urinaire (68 %). Le critère principal était un critère composite évalué à J90 : mortalité toute cause, réhospitalisation, prolongation de l'hospitalisation (supérieure à 14 jours), complication infectieuse. La non-infériorité a été démontrée (différence de risque : -2,6 % (IC₉₅ : [-10,5 ; +5,3]) sur ce critère. Il n'y avait pas non plus de différence significative dans l'analyse en sous-groupes : antibiothérapie probabiliste efficace ou non, point de départ urinaire ou autre, bactérie multirésistante ou sensible.

Infections urinaires

Trois essais randomisés multicentriques comparant 5 jours à 10 jours de traitement par fluoroquinolones au cours des pyélonéphrites et des infections urinaires compliquées ont démontré l'efficacité d'un traitement de 5 jours (10-12). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative concernant les taux de succès dans le sous-groupe des patients de sexe masculin.

Concernant les infections urinaires masculines, une étude rétrospective a montré l'absence de diminution du risque de récurrence en cas de traitement de plus de 7 jours (13). Par ailleurs, le risque d'infection à *C. difficile* était significativement plus élevé au cours des traitements longs (0,5 %, versus 0,3 % ; $p = 0,02$). La méthodologie de cette étude non randomisée, observationnelle, rétrospective et sans définition standardisée des cas est très contestable. Cependant, l'effectif est important et les résultats suggèrent que,

dans ce contexte, une réduction de la durée de traitement serait faisable et bénéfique.

Pneumonies

Les infections respiratoires basses représentent une des principales indications des prescriptions antibiotiques. Réduire leur durée devrait permettre de limiter l'exposition antibiotique dans la population générale de manière importante.

L'étude d'El Moussaoui et al. s'est intéressée aux patients présentant une PAC (pneumonie aiguë) d'évolution favorable après 72 h de traitement par amoxicilline administrée par voie parentérale (14). Ces patients recevaient ensuite 5 jours d'amoxicilline orale ou de placebo ; ainsi, au total, un groupe a reçu 8 jours d'amoxicilline, et l'autre, 3 jours. Étaient exclus les patients immunodéprimés, les cas de pneumonie sévère avec un PSI (*Pneumonia Severity Index*) supérieur à 110, les patients pris en charge en réanimation, les cas de pneumonies d'allure atypique et les cas d'empyèmes.

La réponse au traitement était évaluée à J10 et J28 à partir d'un score clinique élaboré par la même équipe : le score CAP. La non-infériorité d'un traitement de 3 jours a été démontrée. Cette étude souligne la possibilité d'arrêter le 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.

Au cours d'un essai multicentrique (4 hôpitaux espagnols) de non-infériorité, 312 patients hospitalisés présentant une PAC ont été randomisés après 5 jours de traitement antibiotique, avec, d'une part, un groupe intervention avec arrêt de l'antibiothérapie après 48 h de stabilité clinique et au moins 5 jours de traitement, et, d'autre part, un groupe témoin pour lequel la durée était laissée au libre choix du clinicien (15). Les patients pris en charge en réanimation ou présentant une infection à *Staphylococcus aureus*, à *Pseudomonas aeruginosa*, à une entérobactérie, ou une complication (abcès, épanchement pleural, etc.) étaient exclus. La guérison clinique était évaluée à J10 et J30 après l'admission. La population étudiée était

Mots-clés

Durée de traitement
Résistance bactérienne
Exposition aux antibiotiques
Pathologies communautaires
Infections nosocomiales

Highlights

» *In a context of bacterial resistance emergence, reducing exposure to antibiotics in the population is a public health objective.*

» *Several recent publications focused on finding the shortest possible treatment durations in the most common infections.*

» *In respiratory tract infections, urinary infections, intra-abdominal infections, cutaneous infections, and uncomplicated bacteremia, treatment durations of less than 7 days have been evaluated with success.*

» *In clinical practice, unjustified antibiotic treatment durations exceeding 7 days are still often prescribed. Antibiotic stewardship is essential in helping physicians reduce these durations, without affecting quality management.*

Keywords

Treatment duration
Bacterial resistance
Antibiotic consumption
Community-acquired diseases
Health-care associated infection

comparable dans les 2 bras de traitement, avec un âge moyen de 65 ans et une majorité d'hommes. Dans l'analyse en intention de traiter, le taux de succès était de 55,6 % (90/162) dans le groupe intervention et de 47,3 % (71/150) dans le groupe témoin à J10 ($p = 0,18$) et, à J30, de 90,7 % (147/162) dans le groupe intervention et de 88,0 % (132/150) dans le groupe témoin ($p = 0,33$). Cet essai autorise l'arrêt de l'antibiothérapie au cours des PAC après 48 h de stabilité clinique. Il faut cependant noter que, dans ces cas de PAC modérément sévères, 10 % des patients étaient traités par une bithérapie associant une β -lactamine et un macrolide, et 80 % des patients recevaient des fluoroquinolones antipneumococques.

Un essai français multicentrique randomisé en double aveugle versus placebo est en cours d'analyse (15). Il compare l'efficacité de 3 jours de β -lactamines et d'un traitement de 8 jours chez des patients présentant, après 3 jours de traitement, les critères de stabilité suivants : température $\leq 37,8$ °C, fréquence cardiaque < 100 bpm, fréquence respiratoire < 24 cycles/min, saturation en $O_2 \geq 90$ %, pression artérielle systolique ≥ 90 mmHg, absence de trouble cognitif (16). Cet essai concerne une population hospitalisée plus âgée et présentant plus de comorbidités que celle de l'essai d'El Moussaoui et al., qui étudiait essentiellement des patients jeunes, non immunodéprimés. Les résultats préliminaires montrent la non-infériorité du traitement de 3 jours.

De plus, certaines données ont montré l'efficacité d'un traitement de 5 jours ou moins par rapport à 7 jours ou plus dans le traitement des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (17). Enfin, 2 travaux réalisés en réanimation, l'un portant sur les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et l'autre sur les pneumonies nosocomiales sévères, ont comparé 7-8 jours à 10-15 jours de traitement antibiotique, sans retrouver de différence significative (18, 19).

Infections ostéoarticulaires

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

Concernant les spondylodiscites, un essai multicentrique randomisé a comparé 6 et 12 semaines de traitement antibiotique efficace chez les patients non immunodéprimés, sans présence de matériel, avec une évaluation en aveugle par un comité de validation indépendant (20). Les caractéristiques de la population de l'étude étaient semblables à celles de la littérature concernant cette pathologie. Les analyses en intention de traiter et per protocole ne retrouvaient pas de différence significative concernant la guérison. Par ailleurs, la douleur et la CRP évoluaient de la même façon tout au long de l'année de suivi quelle que soit la durée du traitement antibiotique.

Cette étude a permis de conclure que 6 semaines de traitement antibiotique suffisent en cas de spondylodiscite à pyogènes dans cette population non immunodéprimée.

Concernant les arthrites sur articulation native, un travail récent a comparé 2 et 4 semaines de traitement antibiotique après drainage chirurgical chez 154 patients (21). Le taux de succès est de 99 % dans le bras 2 semaines et de 97 % dans le bras 4 semaines ($p = 0,56$). En outre, il n'y a aucune différence entre les 2 bras concernant les effets indésirables et les séquelles. En conclusion, après lavage chirurgical, une durée de traitement antibiotique de 2 semaines semble suffisante pour les arthrites sans matériel.

Infections intra-abdominales

Un essai multicentrique portant sur 518 patients présentant une infection intra-abdominale compliquée a été réalisé récemment (22). Il a comparé une durée fixe de 4 jours de traitement antibiotique (groupe expérimental) à une durée se prolongeant jusqu'à 2 jours après la résolution du syndrome de réponse inflammatoire (fièvre, hyperleucocytose et iléus), avec un maximum de 10 jours (groupe témoin). Le critère principal était composite et prenait en compte le nombre de reprises chirurgicales, de récurrences de l'infection et de décès dans chaque groupe.

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 radiologique ou, dans la majorité des cas, chirurgicale. La durée médiane de traitement était de 4 jours dans le groupe expérimental et de 8 jours dans le groupe témoin. Aucune différence n'a été retrouvée entre

les 2 groupes (21,8 % d'échecs dans le groupe expérimental, 22,3 % dans le groupe témoin ; $p = 0,92$). Concernant les critères d'évaluation secondaires, aucune différence n'a été retrouvée concernant le taux d'infections extra-abdominales, d'infections à *C. difficile* ou d'infections secondaires à bactérie résistante.

Bien que l'effectif prévu au départ pour affirmer l'équivalence de l'efficacité des 2 durées de traitement n'ait pas pu être atteint dans cette étude (puissance de 90 %), les résultats obtenus sont très encourageants. Une durée de 4 jours semble donc suffisante dans les infections intra-abdominales dont l'origine est maîtrisée.

Patient neutropénique fébrile

Un essai de supériorité ouvert multicentrique (6 hôpitaux espagnols), avec évaluation en aveugle, a inclus des patients avec des hémopathies ou des greffes de moelle présentant une neutropénie profonde prolongée avec fièvre sans diagnostic étiologique (23). Le traitement antibiotique probabiliste était celui correspondant aux recommandations locales. L'antibiothérapie était arrêtée après 72 h d'apyrexie pour le groupe expérimental et à la sortie d'aplasie pour le groupe témoin. Le critère principal était le nombre de jours sans antibiotique au cours du suivi, qui a été significativement plus élevé dans le groupe expérimental ($16,1 \pm 6,3$, versus $13,6 \pm 7,2$ dans le groupe contrôle), sans qu'il ait été noté de différence d'effets indésirables. Ainsi, l'arrêt de l'antibiothérapie après 72 h d'apyrexie chez

les patients neutropéniques à haut risque semble possible indépendamment du taux de polynucléaires neutrophiles.

En outre, une revue de la littérature publiée en 2019 a évalué la sécurité de l'arrêt du traitement par antibiothérapie probabiliste chez des patients cancéreux atteints de neutropénie fébrile, selon que cet arrêt était guidé par des protocoles indépendants de la valeur des polynucléaires neutrophiles (traitements plus courts) ou par la sortie de la neutropénie (traitements plus longs) (25). Aucune différence concernant la mortalité toutes causes n'a été retrouvée entre les 2 groupes ($RR = 1,38$; $IC_{95} : 0,73-2,62$), mais le niveau de preuve est faible, étant donné les imprécisions et les risques de biais de cette étude. Des travaux sont à envisager pour confirmer ces résultats.

Conclusion

À l'heure de l'émergence de la résistance bactérienne et de l'augmentation des dépenses de santé, il y a urgence à prescrire des durées de traitement antibiotique aussi courtes que possible, sans toutefois compromettre l'efficacité, afin de limiter l'exposition de la population.

La littérature récente apporte de nombreuses données intéressantes à ce sujet, avec des durées de 7 jours ou moins, y compris dans des cas d'infections sévères. Cependant, on manque encore d'études concernant les sujets immunodéprimés, les infections sur matériel et les infections avec un inoculum important. ■

A. Dinh, C. Duran et F. Bouchand déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements :
Les auteurs remercient
Élodie Choisy pour son aide
et son soutien.

Références bibliographiques

- O'Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist* 2014. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper_-_Tackling_a_crisis_for_the_health_and_wealth_of_nations_1.pdf (consulté le 20 juin 2018).
- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Avril 2014.
- Nord CE et al. Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3375-80.
- Khan R et al. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J Hosp Infect* 2003;54(2):104-8.
- Guillemot D et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279(5):365-70.
- File TM Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 3:S159-64.
- Ball P et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(1):31-40.
- Li JZ et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(9):783-90.
- Yahav D et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated Gram-negative bacteremia: A noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2018. doi:10.1093/cid/ciy1054. [Epub ahead of print].
- Klausner HA et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin* 2007;23(11):2637-45.
- Peterson J et al. 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(1):17-22.



Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 169)

12. Dinh A et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(8):1443-8.
13. Drekonja DM et al. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62-8.
14. El Moussaoui R 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(7554):1355.
15. Uranga A et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia : A multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(9):1257-65.
16. Dinh A et al. Can we treat community acquired pneumonia among hospitalized patients with comorbidities with only 3 days of beta lactam? 26th ECCMID (9-12 avril 2016), Amsterdam.
17. El Moussaoui R et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63(5):415-22.
18. Singh N et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):505-11.
19. Chastre J et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003;290(19):2588-98.
20. Bernard L 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(9971):875-82.
21. Gijka E et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: A prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1114-21.
22. Sawyer RG et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015;372(21):1996-2005.
23. Aguilar-Guisado M et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(12):e573-83.
24. Stern A et al. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD012184.
25. Le Clech L et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond)* 2018;50(7):539-49.
26. Falagas ME et al. Effectiveness and safety of short vs long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(2):161-71.
27. Hepburn MJ et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1669-74.